

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab Vedotin (PADCEV™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens	15
Tabelle 1-8: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	17
Tabelle 1-9: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	21
Tabelle 1-10: Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben	25
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>
Carbo	Carboplatin
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Cis	Cisplatin
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
ILD	<i>Interstitial Lung Disease</i> , Interstitielle Lungenerkrankung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
n	Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bzw. Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen
N	Anzahl der Patienten der Analyse
n. d.	Nicht durchgeführt
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
PFS	<i>Progression-free Survival</i> , Progressionsfreies Überleben
PT	<i>Preferred Term</i> , bevorzugte Bezeichnung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
SE	Sensitivitätsanalyse
SOC	<i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Ridlerstraße 57 80339 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B. V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enfortumab Vedotin
Handelsname:	PADCEV™
ATC-Code:	L01FX13
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42387
Pharmazentralnummer (PZN)	17502970, 17502987
ICD-10-GM-Code	C65, C66, C67, C68
Alpha-ID	I85475, I20339, I20177, I85688, I103485, I104520, I20179, I20190, I20176, I20178, I20340, I20220, I20221, I20341, I22609, I22610, I22613, I22611, I22612, I22614, I14598, I14597, I22423, I14599, I22425, I22424, I30262, I15091, I103444, I15093, I15092, I15360, I15359, I15361, I15411, I15410, I15412, I15288, I15290, I15289, I14841, I104521, I14842, I14845, I20678, I14846, I14847, I14843, I14844, I20686, I104522, I20685, I20690, I20689, I20688, I20687, I13890, I13898, I110214, I13891, I13895, I103445, I103446, I13892, I13893, I13899, I127451, I13894, I14333, I14331, I13896, I14332, I14334, I22890, I22763, I22762, I22753, I22759, I22754, I22760, I22761, I15482, I103907, I103905, I103904, I85033, I110559, I15484, I15483, I120197, I22909

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
PADCEV™ in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.	26.08.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
PADCEV™ ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1- oder Programmed Death Ligand-1-Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	13.04.2022

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patienten, die progressionsfrei sind)
	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.	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 Patienten, die progressionsfrei sind)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA geführt:

Im ersten Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-195, 31. August 2021) wurde die folgende zVT bestimmt:

- A) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- B) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Im zweiten Beratungsgespräch (2023-B-166, 31. August 2023), welches nach dem primären Datenschnitt stattgefunden hat, wurde die zuvor bestimmte zVT geändert und um Avelumab als Erhaltungstherapie erweitert:

- A) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
- B) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- 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)“

Astellas folgt der vom G-BA festgelegten zVT, merkt jedoch an, dass bei der Beurteilung der Evidenz im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Herausforderungen, die sich durch einen zwischenzeitlichen Wechsel der zVT ergeben, zu berücksichtigen sind.

Zum Zeitpunkt des ersten G-BA Beratungsgesprächs zur Studie EV-302 wäre eine Protokollanpassung noch möglich gewesen. Avelumab war bereits zugelassen und der patientenrelevante Nutzen war vom G-BA festgestellt worden (Beschluss vom 19. August 2021). Dennoch wurde Avelumab nicht als zVT für das vorliegende AWG benannt. Der G-BA begründete dies damit, dass es sich um eine neue Behandlungsoption handelte, deren therapeutischer Stellenwert in der Versorgung noch nicht abschließend beurteilt werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch zum aktuellen Zeitpunkt bildet sich kein umfassender Einsatz von Avelumab in der Versorgungsrealität ab. In Deutschland erhalten derzeit weniger als die Hälfte der Patienten (46 %), die sich potenziell dafür eignen könnten, eine Erhaltungstherapie, was verdeutlicht, dass sich diese noch nicht als fester Bestandteil in der Versorgungsrealität etablieren konnte.

Zudem ist anzumerken, dass Avelumab als Erhaltungstherapie nur eingeschränkt für den direkten Vergleich mit einer alleinigen Erstlinientherapie geeignet ist. Zum einen handelt es sich bei der zu bewertenden Kombinationstherapie im AWG um eine Erstlinientherapie, im Rahmen derer keine Erhaltungstherapie vorgesehen ist. Zum anderen ist die Erhaltungstherapie mit Avelumab vom Behandlungserfolg der Induktionstherapie abhängig. Es kann daher nicht a priori festgelegt werden, ob und welche Patienten sich überhaupt für eine Erhaltungstherapie eignen werden. Für die Therapieentscheidung für oder gegen eine Erhaltungstherapie sollten zudem Faktoren wie die individuelle Therapiesituation und der Wunsch des Patienten in Betracht gezogen werden.

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom zugelassen, während in den Beratungsgesprächen die zVT für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom bestimmt wurde. Dabei ist das nicht resezierbare Urothelkarzinom als Spezifizierung des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms zu werten. Diese Spezifizierung des Anwendungsgebietes hat somit keinen Einfluss auf die Festlegung der zVT seitens des G-BA.

Die Eignung der pivotalen Studie EV-302 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT in einem dynamischen Therapieumfeld wird im Folgenden untersucht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Vor dem Hintergrund der Anpassung der zVT seitens des G-BA zwischen dem ersten und zweiten Beratungsgespräch ist die Fragestellung des Dossiers in drei Teilfragen zu unterteilen:

- 1) Eignet sich die pivotale Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens?
- 2) Wie stellt sich der Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT dar?
- 3) Sind die dargestellten Ergebnisse zum Zusatznutzen robust?

Alle drei Teilaspekte der Fragestellung lassen sich mit „Ja“ beantworten, was nachfolgend im Detail ausgeführt wird.

Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

Details zur Prüfung der Eignung der Studie EV-302 für die Ableitung des Zusatznutzens sind im Modul 4A unter Abschnitt 4.2.1. dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

	Cis + Gem (N = 242) n (%)	Carbo + Gem (N = 202) n (%)
1. Platinhaltige Kombinationschemotherapie erhalten	236 (97,5 %)	197 (97,5 %)
2. Eignung für eine Erhaltungstherapie		
2.1 Erhaltungstherapie nicht möglich:		
Lost to follow-up ^a	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)
< vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen	13 (5,4 %)	22 (10,9 %)
Krankheitsprogress oder Tod ^a	69 (28,5 %)	78 (38,6 %)
2.2 Erhaltungstherapie möglich:		
Avelumab erhalten ^b	84 (34,7 %)	48 (23,8 %)
Avelumab nicht erhalten, am Leben ^c	48 (19,8 %)	30 (14,9 %)
<i>zVT korrekt umgesetzt oder bestmögliches OS-Ergebnis</i>	215 (88,8 %)	179 (88,6 %)
Avelumab nicht erhalten, verstorben	21 (8,7 %)	18 (8,9 %)
a: Während Chemotherapie oder Latenzperiode gemäß JAVELIN Bladder 100		
b: Chemotherapie abgeschlossen		
c: Chemotherapie abgeschlossen, Erreichen des bestmöglichen Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben, d. h. zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (finale Analyse) am Leben.		
Abkürzungen: Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; Gem: Gemcitabin; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die platinhaltige Chemotherapie wurde bei jeweils 97,5 % der Patienten in beiden Teilpopulationen umgesetzt. Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab haben 34,7 % der Patienten in Teilpopulation a) sowie 23,8 % der Patienten in Teilpopulation b) erhalten. Dies entspricht 54,9 % (Teilpopulation a) bzw. 50 % (Teilpopulation b) der Patienten, bei welchen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich war. Von den Patienten, bei denen eine Avelumab-Therapie möglich war, die diese Therapie jedoch (noch) nicht erhalten haben, waren in Teilpopulation a) 8,7 % bis zum Datenschnitt verstorben, 19,8 % waren noch am Leben. In Teilpopulation b) waren 8,9 % verstorben und 14,9 % waren noch am Leben.

In der Gesamtschau wurde damit bei n = 215 (88,8 %) der Teilpopulation a) bzw. bei n = 179 (88,6 %) der Teilpopulation b) die zVT korrekt umgesetzt oder das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht. Entsprechend ist die Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

Die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erfolgte anhand der Studie EV-302, wobei zwei Teilpopulationen getrennt voneinander betrachtet wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse für beide Teilpopulationen aufgeführt.

Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind

Die Tabelle 1-8 stellt die Ergebnisse der EV-302-Studie für Teilpopulation a) dar. Es ergeben sich folgende Resultate:

- **Mortalität:** Die mediane Überlebenszeit verlängert sich erheblich um 13,1 Monate; das Sterberisiko wird um 46,5 % reduziert; entsprechend einem **erheblichen Zusatznutzen**.
- **Morbidität:** Das Progressionsfreie Überleben (PFS), die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 zeigen jeweils deutliche und konsistente Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Das Ausmaß ist **teils als erheblich und teils als beträchtlich** einzustufen.
- **Lebensqualität:** Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQ-C30.
- **Sicherheit:** Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für die Studienmedikation vor. Schwere UE treten im Studienverlauf unter Cisplatin + Gemcitabin wesentlich früher auf als unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Insbesondere die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT. Darüber hinaus treten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarem Ausmaß nicht schwere sowie schwerwiegende UE auf. Auch liegen keine Unterschiede bei den Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Die Vorteile von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bei den schweren unerwünschten Ereignissen sind als erheblich einzuschätzen. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.
Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
69/240 (28,8 %)	31,5 [25,4; n. d.]	110/242 (45,5 %)	18,4 [15,6; 27,5]	0,535 [0,395; 0,725] p < 0,0001	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
115/240 (47,9 %)	12,8 [10,4; n. d.]	157/242 (64,9 %)	6,5 [6,3; 7,7]	0,480 [0,375; 0,614] p < 0,0001	
Ansprechen					
Gesamtansprechen					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
169/240 (70,4 %)	2,1 [2,1; 2,2]	125/242 (51,7 %)	3,9 [2,3; n. d.]	1,706 ^a [1,351; 2,154] p < 0,0001	
Komplette Remission					
77/240 (32,1 %)	n.d. [n.d.; n.d.]	36/242 (14,9 %)	n.d. [n.d.; n.d.]	2,209 ^a [1,486; 3,283] p < 0,0001	
Dauer des Ansprechens					
55/240 ^b (22,9 %)	n. d. [18,2; n. d.]	70/242 ^b (28,9 %)	8,3 [6,2; 12,1]	0,368 [0,256; 0,530] p < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Krankheitskontrolle						
207/240 (86,3 %)	2,1 [n. d.; n. d.]	199/242 (82,2 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,225 ^a [1,006; 1,491] p = 0,0489		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Übelkeit und Erbrechen						
131/240 (54,6 %)	2,0 [1,1; 4,6]	142/242 (58,7 %)	0,4 [0,4; 0,8]	0,550 [0,422; 0,716] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht- schwerwiegende (bzw. nicht- schwere) Symptome Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Appetitverlust						
141/240 (58,8 %)	0,9 [0,6; 1,7]	130/242 (53,7 %)	0,6 [0,4; 0,9]	0,746 [0,576; 0,966] p = 0,0268		
Obstipation						
125/240 (52,1 %)	2,2 [1,5; 4,5]	133/242 (55,0 %)	0,7 [0,4; 1,3]	0,594 [0,455; 0,776] p = 0,0001		
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
239/239 (100 %)	0,2 [0,2; 0,2]	234/236 (99,2 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,832 [0,694; 0,998] p = 0,0527	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
Gesamtrate						
164/239 (68,6 %)	4,2 [3,0; 6,1]	175/236 (74,2 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,514 [0,408; 0,649] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
107/239 (44,8 %)	18,0 [9,5; n. e.]	83/236 (35,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,919 [0,670; 1,234] p = 0,5433		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE					
Gesamtrate					
92/239 (38,5 %)	14,5 [11,3; n. e.]	58/236 (24,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,700 [0,477; 1,027] p = 0,0678	
<p>a: HR > 1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin</p> <p>b: Patienten ohne Ansprechen wurden zum Tag der Randomisierung zensiert</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory- Short Form</i>; Cis: Cisplatin; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n.e.: Nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i>, Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; PFS: <i>Progression-free Survival</i>, Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

*Teilpopulation b): Patienten, die **nicht** für eine Cisplatin-haltige Therapie **geeignet sind***

Die Tabelle 1-9 stellt die Ergebnisse der EV-302-Studie für Teilpopulation b) dar. Es ergeben sich folgende Resultate:

- **Mortalität:** Die mediane Überlebenszeit ist unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab noch nicht erreicht, im Vergleichsarm liegt sie bei 12,9 Monaten; das Sterberisiko wird um 59,3 % reduziert; entsprechend einem **erheblichen Zusatznutzen**.
- **Morbidität:** Das PFS, die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und Schmerzen erfasst mit dem BPI-SF zeigen jeweils deutliche und konsistenten Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Das Ausmaß ist **teils als erheblich und teils als beträchtlich** einzustufen.
- **Lebensqualität:** Die “gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQ-C30.
- **Sicherheit:** Bei den Gesamtraten der UE zeigten sich Vorteile von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Bei den Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine Unterschiede vor. Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, wobei sich die Effekte insgesamt betrachtet gegenseitig aufheben. Auch in der Teilpopulation b) ist das im Studienverlauf unter der zVT wesentlich frühere Auftreten schwerer UE im Vergleich zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab auffällig. Somit ergibt sich in der Teilpopulation b) insbesondere für die schweren unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.
 Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
64/202 (31,7 %)	n. d. [22,9; n. d.]	116/202 (57,4 %)	12,9 [11,4; 15,9]	0,407 [0,297; 0,558] p < 0,0001	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
108/202 (53,5 %)	10,6 [8,3; 15,3]	150/202 (74,3 %)	6,1 [5,8; 6,2]	0,421 [0,326; 0,543] p < 0,0001	
Ansprechen					
Gesamtansprechen					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
127/202 (62,9 %)	2,2 [2,1; 2,3]	71/202 (35,1 %)	n. d. [n. d.; n. d.]	2,369 ^a [1,769; 3,173] p < 0,0001	
Komplette Remission					
50/202 (24,8 %)	n. d. [n. d.; n. d.]	19/202 (9,4 %)	n. d. [n. d.; n. d.]	2,572 ^a [1,515; 4,367] p = 0,0003	
Dauer des Ansprechens					
44/202 ^b (21,8 %)	n. d. [14,6; n. d.]	49/202 ^b (24,3 %)	6,4 [5,4; 8,6]	0,314 [0,205; 0,480] p < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Krankheitskontrolle						
171/202 (84,7 %)	2,1 [2,1; 2,1]	146/202 (72,3 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,399 ^a [1,119; 1,749] p = 0,0027		
Schmerzen (BPI-SF)						
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden						
85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,7; 2,2]	0,681 [0,497; 0,935] p = 0,0158	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Schmerzintensität						
57/202 (28,2 %)	20,4 [17,6; n. d.]	78/202 (38,6 %)	6,6 [2,4; 12,8]	0,561 [0,379; 0,829] p = 0,0035		
Schmerzprogression						
85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,7; 2,2]	0,681 [0,497; 0,935] p = 0,0158		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Obstipation						
94/202 (46,5 %)	2,2 [1,5; 3,1]	112/202 (55,4 %)	0,4 [0,4; 0,9]	0,490 [0,357; 0,673] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht- schwerwiegende (bzw. nicht- schwere) Symptome (oder Folgekomplikationen) Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Übelkeit und Erbrechen						
131/240 (54,6 %)	2,0 [1,1; 4,6]	142/242 (58,7 %)	0,4 [0,4; 0,8]	0,550 [0,422; 0,716] p < 0,0001		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Gesamtrate						
200/201 (99,5 %)	0,3 [0,2; 0,3]	193/197 (98,0 %)	0,2 [0,1; 0,2]	0,817 [0,669; 0,997] p = 0,0570	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
Gesamtrate						
157/201 (78,1 %)	2,6 [2,0; 4,0]	166/197 (84,3 %)	0,7 [0,5; 0,9]	0,459 [0,362; 0,582] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
113/201 (56,2 %)	7,9 [5,3; 12,9]	86/197 (43,7 %)	5,4 [4,2; n. e.]	0,870 [0,644; 1,176] p = 0,3646		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE						
Gesamtrate						
83/201 (41,3 %)	14,0 [10,3; n. e.]	35/197 (17,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,302 [0,847; 2,002] p = 0,2277		
<p>a: HR>1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin</p> <p>b: Patienten ohne Ansprechen wurden zum Tag der Randomisierung zensiert</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory- Short Form</i>; Carbo: Carboplatin; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i>, Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; PFS: <i>Progression-free Survival</i>, Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse:

Die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich des möglichen Effekts einer Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde durch umfassende Sensitivitätsanalysen bestätigt (siehe Tabelle 1-10).

- In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Vergleichsarm systematisch unterschätzt.
- In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dies entspricht der konservativsten Annahme, die für dieses Kollektiv getroffen werden kann, da das Vorgehen gleichbedeutend einer Imputation als ‚überlebt‘ ist, unabhängig vom tatsächlichen oder erwartbaren Todeszeitpunkt.
- In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es unter der pivotalen Avelumab-Studie JAVELIN Bladder 100 gezeigt wurde (imputierter medianer Überlebensvorteil: Teilpopulation a) + 8,8 Monate, Teilpopulation b) + 7,0 Monate).

In allen drei Sensitivitätsanalysen zeigten sich konsistent statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Selbst unter den konservativsten Annahmen der Sensitivitätsanalyse 2 reduzierte sich das Sterberisiko weiterhin um 30 % bzw. um 46 % (Teilpopulation a) bzw. b)). In dieser Sensitivitätsanalyse wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, was der Imputation als ‚überlebt‘ gleichzusetzen ist. Die Robustheit des statistisch signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben konnte folglich auch unter konservativen Annahmen bestätigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Ana-lyse	Teilpopulation a)			Teilpopulation b)		
	EV+Pem (N=240)	Cis+ Gem (N=242)	EV+Pem vs Cis+Gem	EV+Pem (N=202)	Carbo+ Gem (N=202)	EV+Pem vs Carbo+Gem
	n ^a (%)	n ^a (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c	n ^a (%)	n ^a (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Hauptanalyse						
OS	69 (29 %)	110 (46 %)	0,535 [0,395; 0,725] p < 0,0001	64 (32 %)	116 (57%)	0,407 [0,297; 0,558] p < 0,0001
Sensitivitätsanalysen						
OS SE1	69 (29 %)	89 (37 %)	0,661 [0,481; 0,906] p = 0,0097	64 (32 %)	98 (49 %)	0,488 [0,353; 0,676] p < 0,0001
OS SE2	69 (29 %)	89 (37 %)	0,701 [0,511; 0,961] p = 0,0266	64 (32 %)	98 (49 %)	0,540 [0,393; 0,743] p = 0,0001
OS SE3	69 (29 %)	100 (41 %)	0,620 [0,456; 0,845] p = 0,0022	64 (32 %)	111 (55%)	0,446 [0,324; 0,612] p < 0,0001
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression</p> <p>c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test</p> <p>OS SE1: Zensierung zum Todeszeitpunkt.</p> <p>OS SE2: Zensierung zum Datenschnitt.</p> <p>OS SE3: Modifiziertes Todesdatum.</p> <p>Für eine ausführliche Beschreibung der Sensitivitätsanalysen wird auf die Abschnitte 4.2 und 4.3 des Modul 4A verwiesen.</p> <p>Abkürzungen: Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse OS: <i>Overall Survival</i>; Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; SE: Sensitivitätsanalyse</p>						

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	Ja
	Teilpopulation b): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Der Leidensdruck von Patienten mit Urothelkarzinom wird unter anderem anhand der hohen Mortalitäts-, Progressions- und Rezidivraten deutlich. Die bisherige Standardtherapie des metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinie ist die platinhaltige Chemotherapie und weist substanzielle Limitation wie insbesondere eine kurze Ansprechdauer, aber auch hämatotoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die Einführung von Avelumab in der Erhaltungstherapie bei progressionsfreien Patienten, basierend auf den Daten der JAVELIN Bladder 100-Studie ergab sich ein therapeutischer Fortschritt, der seitens des G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde. Entsprechend ergab sich eine Änderung der vom G-BA ursprünglich für das vorliegende Verfahren festgelegten Vergleichstherapie; die Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde bei beiden Teilpopulationen in die zVT aufgenommen.

Die Fragestellung zum Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist vor diesem Hintergrund in drei Teilfragen zu unterteilen:

Teilfragestellung 1: Eignung der pivotalen Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

In einem mehrstufigen Verfahren wurde geprüft, ob sich die Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA zwischen den Beratungsgesprächen angepassten zVT eignet.

Dabei konnte gezeigt werden, dass bei n = 215 (88,8 %) der Teilpopulation a) (Cisplatin-geeignete Patienten) bzw. bei n = 179 (88,6 %) der Teilpopulation b) (Cisplatin-ungeeignete Patienten) die zVT korrekt umgesetzt oder die Patienten zum primären Datenschnitt (finale Analyse) noch am Leben waren. Die letztgenannte Patientengruppe hätte durch eine mögliche Erhaltungstherapie mit Avelumab kein besseres Behandlungsergebnis im Gesamtüberleben erreichen können.

Da die Studie ferner mit einem vergleichbaren Anteil an mit Avelumab-behandelten Patienten adäquat die deutsche Versorgungssituation abbildet, ist die Studie zur Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung geeignet.

Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

Die Beurteilung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT erfolgt auf Basis der EV-302-Studie. Über beide Teilpopulationen hinweg zeigt Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab dabei deutliche Vorteile in mehreren Dimensionen:

- Das Sterberisiko wird um 46,5 % (Teilpopulation a) bzw. um 59,3 % (Teilpopulation b) reduziert;
- In beiden Teilpopulation ergeben sich beträchtliche bis erhebliche Vorteile im PFS, beim Ansprechen, sowie bei der Krankheitssymptomatik;
- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt jeweils erhalten;
- Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines ersten schweren UE reduziert sich um 48,6 % (Teilpopulation a) bzw. um 54,1 % (Teilpopulation b).

In der Gesamtschau ergibt sich in beiden Teilpopulationen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Der Paradigmenwechsel in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms weg von der platinhaltigen Chemotherapie, die durch hohe Raten schwerer Nebenwirkungen und limitierte Therapieeffekte gekennzeichnet ist, hin zu einer innovativen Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist vor dem Hintergrund dieser Daten – im Sinne der bestmöglichen Versorgung der betroffenen Patienten – unumkehrbar. Dies zeigt sich auch in der bevorzugten Verankerung dieses Therapieschemas in den Leitlinien.

Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse:

Die Robustheit der Studienergebnisse wurde vor dem Hintergrund der vom G-BA über die Zeit angepassten zVT mit drei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben geprüft, die konsistent statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigten. Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt dabei die konservativste Vorgehensweise dar: alle verstorbenen Patienten im Vergleichsarm, die für eine Avelumab-Therapie geeignet gewesen wären und diese in der Studie nicht erhalten haben, wurden als ‘überlebt’ imputiert. Selbst unter dieser konservativen Annahme reduzierte sich das Sterberisiko bei Teilpopulation a) weiterhin um 30 %; bei Teilpopulation b) weiterhin um 46 %.

Gesamtschau:

Die Gesamtschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität, Morbidität und Sicherheit bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität ergibt unter Berücksichtigung der Robustheit der Ergebnisse einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wird angewendet zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation für die Erstlinienbehandlung mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab sind Patienten des nicht resezierbaren oder metastasiertem Urothelkarzinoms, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. Aus dieser gesamten Zielpopulation lassen sich zwei Teilpopulationen ableiten: a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der bisherige Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms ist die platinhaltige Chemotherapie. Im Rahmen des bisherigen Therapiestandards stellt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bisher die erste Wahl zur Erstlinienbehandlung dar. Sind Patienten nicht für Cisplatin geeignet, erfolgt die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin, dies ist jedoch mit einem signifikanten Effektivitätsverlust verbunden.

Auch wenn eine platinhaltige Chemotherapie die bisherige Standardbehandlungsoption darstellt, handelt es sich hierbei um keine zielgerichtete Therapie. Eine platinhaltige Chemotherapie ist mit eingeschränkter Wirksamkeit und schweren systemischen Nebenwirkungen verbunden ist. Lange Zeit gab es keine wirksamen Alternativen für eine Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten UC. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen erhält nur ein Drittel der Patienten eine Zweitlinientherapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht folglich ein hoher bislang ungedeckter therapeutischer Bedarf an platinfreien Behandlungsoptionen, die mit hohen Ansprechraten das Gesamtüberleben der Patienten verlängern und die Krankheitsprogression hinauszögert, während die Lebensqualität erhalten bleibt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an platinfreien Behandlungsoptionen, die mit hohen Ansprechraten das Gesamtüberleben der Patienten verlängern und die Krankheitsprogression hinauszögert, während die Lebensqualität erhalten bleibt. Mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab steht Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom eine zielgerichtete und hochwirksame Therapie mit in der Erstlinienbehandlung zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	1.100 – 1.898
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	Teilpopulation a): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.100 – 1.898
		Teilpopulation b): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	191.822,47 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	Cisplatin plus Gemcitabin	Teilpopulation a): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	15.324,27 € - 15.407,60 €
		Avelumab als Erhaltungstherapie		84.229,86 €
		Carboplatin plus Gemcitabin	Teilpopulation b): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	14.169,34 €
		Avelumab als Erhaltungstherapie		84.229,86 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enfortumab Vedotin (PADCEV™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Für Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung sowie leichter Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Enfortumab Vedotin wurde bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung bzw. moderater / schwerer Leberfunktionsstörung nicht oder nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten untersucht. Für Kinder- und Jugendliche liegt keine relevante Anwendung von Enfortumab Vedotin vor. Empfehlungen zu Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in der Fachinformation verfügbar.

Für die unerwünschten Ereignisse Hautreaktionen, Hyperglykämie oder periphere Neuropathie sind spezifische Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen definiert. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen bezüglich Rückverfolgbarkeit, Hautreaktionen, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Augenerkrankungen, Extravasat an der Infusionsstelle, Embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung. Weiterhin sind gesonderte Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin und Arzneimitteln, die über CYP3A4-Substrate metabolisiert werden, birgt kein klinisch relevantes Risiko einer Induktion pharmakokinetischer Interaktionen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Starke CYP3A4-Induktoren können möglicherweise die Exposition von unkonjugiertem MMAE mit moderatem Effekt verringern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosis mit Enfortumab Vedotin. Im Falle einer Überdosis sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3,6 Tagen (ADC) und 2,6 Tagen (MMAE) durchgeführt werden.

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Enfortumab Vedotin im Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind mit Ausnahme der Patientenkarte in Bezug auf die Risiken und Verhaltensweise bei Hautreaktionen alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen.