

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

23. Januar 2025

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

**Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab
(Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie)**

veröffentlicht am 2. Januar 2025

Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1107 und 2024-10-01-D-1103

IQWiG Berichte Nr. 1910 und Nr. 1911

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Capivasertib (Truqap®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin (Padcev®) in Kombination mit Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Die Kombination ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulation	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Für Cisplatin-haltige Therapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
Für Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet	Carboplatin + Gemcitabin	erheblich	Hinweis	erheblich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Der G-BA hat zwei Subgruppen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Separation auf der Basis der Eignung für eine Cisplatin-Therapie ist angemessen und entspricht der Versorgung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene Phase-III-Studie EV-301.
- Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie (Cisplatin / Gemcitabin oder Carboplatin / Gemcitabin) zur statistisch signifikanten Erhöhung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Das Ausmaß der Effekte war höher in der Kohorte der Pat., die nicht für eine Cisplatin geeignet waren.
- Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten im Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab-Arm seltener als im Chemotherapie-Arm auf. Besondere Beachtung unter Enfortumab Vedotin erfordern kutane Reaktionen, Diarrhoe, periphere sensorische Neuropathie und Hyperglykämie. Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab höher als unter Chemotherapie.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch): 4

Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab ist aktuell die wirksamste Erstlinientherapie für Pat. mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

2. Einleitung

Das Urothelkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. Männer sind dreimal öfter als Frauen betroffen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Man unterscheidet zwischen den Urothelkarzinomen des unteren und des oberen Harntrakts. Die häufigste Manifestationsform ist das oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase. Risiken sind lokale Rezidive und die Entwicklung eines höheren Stadiums. Beim muskelinvasiven lokalisierten Urothelkarzinom der Harnblase ist die Behandlung multimodal mit optimaler Pat.-orientierter Zystektomie und der Option

einer perioperativen Systemtherapie oder trimodalen Therapie. Bei resektablen muskelinvasiven Urothelkarzinomen ergibt sich als neue Option eine postoperative Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren [1-3].

Bei metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Der Standard hat sich aktuell geändert.

3. Stand des Wissens

Bisheriger Standard in der Erstlinientherapie des Urothelkarzinoms der Harnblase im nicht resektablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium war die Platin-basierte Chemotherapie, präferenziell die Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin. Ein relevanter Anteil der (in der Regel älteren) Pat. ist in der Praxis nicht Cisplatintherapie-fähig. Kontraindikationen gegen Cisplatin sind in Leitlinien publiziert.

Eine hohe Wirksamkeit beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom haben die Checkpoint-Inhibitoren (CPI). Avelumab wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer Platin-basierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Nivolumab ist zugelassen in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin zur Erstlinientherapie von Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

Enfortumab Vedotin gehört zur Substanzklasse der zytotoxischen Antikörperkonjugate. Es besteht aus einem vollständig humanen Antikörper gegen das Oberflächenprotein Nectin-4. Nectin-4 ist ein Adhäsionsmolekül, das auf unterschiedlichen Tumorzellen hoch exprimiert wird, auch auf Zellen des Urothelkarzinoms. Enfortumab ist durch einen stabiler Linker mit der zytotoxischen Substanz Vedotin (Methotrexat, MME) verbunden.

Daten zum Einsatz von Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² HR ³	PFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³
EV-302 [4]	nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom, Erstlinie	Platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin	Enfortumab Vedotin	886	44,4 vs 67,7 p < 0,0001	6,3 vs 12,5 ⁶ 0,45 ⁷ p < 0,001	16,1 vs 31,5 0,47 p < 0,001
	nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom, Erstlinie, für Cisplatin geeignet	Cisplatin + Gemcitabin	Enfortumab Vedotin	482	51,7 vs 70,4 p < 0,0001	6,5 vs 12,8 0,48 p < 0,0001	18,4 vs 31,5 0,535 p < 0,0001
	nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom, Erstlinie, für Cisplatin nicht geeignet	Carboplatin + Gemcitabin	Enfortumab Vedotin	404	35,1 vs 62,9 p < 0,0001	6,1 vs 10,6 0,421 ⁷ p < 0,0001	12,9 vs n.e. 0,407 p < 0,0001

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL

– Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Enfortumab Vedotin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, differenziert nach der Eignung für die Gabe von Cis- oder Carboplatin. Wir stimmen dieser Festlegung zu.

Die ebenfalls in dieser Indikation zugelassene Kombination von Nivolumab mit Cisplatin / Gemcitabin [5] halten wir nicht für eine geeignete ZVT.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie EV-302 zum Vergleich von Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab versus platinhaltige Chemotherapie plus Gemcitabin. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt.

Der primäre Datenschnitt erfolgte am 8. August 2023.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab signifikant verlängert, sowohl in der Cisplatin- (HR 0,48) als auch in der Carboplatin-Kohorte (HR 0,421). Der größere Unterschied in der Carboplatin-Kohorte ist vor allem durch die kürzere, mittlere Überlebenszeit im Kontrollarm bedingt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl in der Cisplatin- (HR 0,535) als auch in der Carboplatin-Kohorte (HR 0,407).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrates wurden durch Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab um etwa 50% gesteigert, sowohl in der Cisplatin- als auch in der Carboplatin-Kohorte. Die Ansprechrates waren wiederum am niedrigsten im Kontrollarm der Carboplatin-Kohorte.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst, dazu wurden BPI-SF und EQ-5D VAS eingesetzt. Hier zeigte sich in den Funktionsskalen zum globalen Gesundheitszustand und zu den krankheitsbezogenen

Parametern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Unterschiede sind z. B. bei Übelkeit/Erbrechen oder bei Obstipation sind vermutlich durch Nebenwirkungen der Therapie oder Begleitmedikation zurückzuführen. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik war vergleichbar, trotz der signifikanten Unterschiede in der progressionsfreien Überlebenszeit.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten seltener im Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab- als im Chemotherapie-Arm auf, **55,9%** vs **69,5%**. Enfortumab Vedotin-assoziierte Nebenwirkungen von besonderem Interesse sind Hautreaktionen, eine periphere sensorische Neuropathie und Hyperglykämie. Pembrolizumab-assoziierte Nebenwirkungen von besonderem Interesse sind Autoimmunreaktionen, am häufigsten von Haut und Schilddrüse, aber auch Pneumonitis und Hepatitis. Publierte Daten aus der Gesamtstudienpopulation sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [4]

Adverse Event	Enfortumab Vedotin–Pembrolizumab(N = 440)		Chemotherapy(N = 433)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>Number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	427 (97.0)	246 (55.9)	414 (95.6)	301 (69.5)
Peripheral sensory neuropathy	220 (50.0)	16 (3.6)	43 (9.9)	0
Pruritus	175 (39.8)	5 (1.1)	21 (4.8)	0
Alopecia	146 (33.2)	2 (0.5)	34 (7.9)	1 (0.2)
Maculopapular rash	144 (32.7)	34 (7.7)	14 (3.2)	0
Fatigue	129 (29.3)	13 (3.0)	156 (36.0)	18 (4.2)
Diarrhea	121 (27.5)	16 (3.6)	48 (11.1)	3 (0.7)
Decreased appetite	118 (26.8)	5 (1.1)	98 (22.6)	6 (1.4)
Nausea	89 (20.2)	5 (1.1)	168 (38.8)	12 (2.8)
Anemia	61 (13.9)	15 (3.4)	245 (56.6)	136 (31.4)
Hyperglycemia	48 (10.9)	22 (5.0)	3 (0.7)	0
Neutropenia	40 (9.1)	21 (4.8)	180 (41.6)	130 (30.0)
Neutrophil count decreased	16 (3.6)	11 (2.5)	54 (12.5)	39 (9.0)
Thrombocytopenia	15 (3.4)	2 (0.5)	148 (34.2)	84 (19.4)
Platelet count decreased	3 (0.7)	0	63 (14.5)	28 (6.5)

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab höher als unter Chemotherapie, **29,5%** vs **21,4%**. Häufigste Ursache für Therapieabbrüche unter Enfortumab Vedotin war die Neuropathie.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. In der Population der für eine Cisplatin geeigneten Pat. wird ein ‚nicht quantifizierbarer‘ Zusatznutzen berechnet/vorgeschlagen. Das ist angesichts einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um >1 Jahr und einer Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen nicht nachvollziehbar.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die Therapie in nicht-kurativer Intention eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 für Enfortumab Vedotin / Pembrolizumab: 4

6. Kombinationstherapie

Enfortumab Vedotin wird in Kombination mit Pembrolizumab eingesetzt.

7. Diskussion

Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben eine ungünstige Prognose. Hier besteht weiterhin ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind eines der wirksamen Instrumente. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Ausmaß des Effektes

Die Kombination von Enfortumab Vedotin mit Pembrolizumab führte in der Studie EV-302 zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 12 Monate. Diese positiven Effekte wurden sowohl in der Kohorte der Cisplatin-geeigneten als auch in der Kohorte der Cisplatin-ungeeigneten und in der Studie mit Carboplatin behandelten Pat. erzielt. Das Ausmaß des Effektes übertrifft die Ergebnisse anderer Studien, auch die Ergebnisse von CheckMate-901 mit der Kombination Cisplatin / Gemcitabin + Nivolumab [5].

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum der Immuncheckpoint-Inhibitoren ist inzwischen hinlänglich bekannt. Das Nebenwirkungsspektrum von Enfortumab Vedotin ist substanzspezifisch. Es beinhaltet vor allem die aus anderen Konjugaten bekannten Nebenwirkungen von Vedotin, siehe Brentuximab Vedotin und Polatuzumab Vedotin. Am stärksten belastend ist die sensorische Neuropathie, die zunächst zur Dosisreduktion, bei Progredienz auch zum Absetzen der Therapie zwingen kann. Sie war auch der relativ häufigste Grund für Therapieabbrüche in EV-302.

Als Nebenwirkung des Antikörpers ist eine früh auftretende Diarrhoe belastend. Sie ist mit konventionellen Maßnahmen gut zu beherrschen, und erreicht nur selten den Grad 3. Die Hyperglykämie muss insbesondere bei Pat. mit Vorerkrankung eines Diabetes mellitus sorgfältig beobachtet werden.

Auch Hauttoxizitäten wie ein makulopapulöser Ausschlag waren als häufige Nebenwirkung unter Enfortumab Vedotin bei 32,7% der Pat. Hier besteht auch ein Risiko für schwere Nebenwirkungen, so dass ein regelhaftes Monitoring und konsequentes Nebenwirkungsmanagement erforderlich sind.

Diese Kombination aus einem Antikörperkonjugat mit einem CPI ist aktuell die wirksamste Erstlinientherapie für Pat. mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom.

8. Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL; in Überarbeitung, Konsultationsfassung 8/2024 publiziert <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>
2. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:244-258, 2022. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.11.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012)
3. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), November 2024. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@_@guideline/html/index.html
4. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al.: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med* 390:875-888, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2312117](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117)
5. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T et al; CheckMate 901 Trial Investigators. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 389:1778-1789, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2309863](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309863).
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen), Prof. Dr. Jürgen Gschwend (Urologische Klinik Universitätsklinikum rechts der Isar, TU München), Prof. Dr. Günter Niegisch (Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Urologie, Düsseldorf), Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Maike de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.