

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

27. September 2022

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

**Enfortumab Vedotin
(Urothelkarzinom, vorbehandelt)**

veröffentlicht am 1. September 2022

Vorgangsnummer 2022-06-01-D-790

IQWiG Bericht Nr. 1415

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Enfortumab Vedotin (Padcev®)
 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. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin (Padcef®) ist ein weiteres Verfahren zum fortgeschrittenen Urothelkarzinom und das erste Verfahren zu diesem Antikörperkonjugat. Enfortumab Vedotin ist indiziert zur Monotherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben. 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

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für Chemotherapie geeignet	Cisplatin + Gemcitabin oder Vinflunin	beträchtlich	Hinweis-	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
für Chemotherapie nicht geeignet	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Der G-BA hat die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nicht der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften. Bei Chemotherapie-geeigneten Pat. wird Vinflunin oder der Einsatz eines Taxans empfohlen. Standard bei Pat., die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, ist Best Supportive Care.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EV-301.
- Enfortumab Vedotin führte gegenüber Chemotherapie (Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel) zur statistisch signifikanten Erhöhung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Bei Auswertung von Einzelparametern des Patient-Report-Outcome ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab Vedotin bei Fatigue und Schmerz, zuungunsten von Enfortumab Vedotin bei Diarrhoe.
- Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten gleich häufig im Enfortumab Vedotin- und im Kontrollarm auf. Besondere Beachtung unter Enfortumab Vedotin erfordern kutane Reaktionen, Diarrhoe, periphere sensorische Neuropathie und Hyperglykämie. Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin und unter Chemotherapie gleich hoch.
- 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 auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch): 4

Die Therapie mit dem Antikörperkonjugat Enfortumab Vedotin ist eine Erweiterung der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach Vorbehandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor.

2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland

erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

Während die Erkrankung bei etwa zwei Drittel der Patienten nach lokaler Resektion und aktiver Nachsorge klinisch vergleichsweise unproblematisch verläuft (niedriges Invasionsrisiko, niedrige Metastasierungsfrequenz), tritt bei den übrigen ein aggressiver Verlauf mit rascher lokaler Progression und hoher Metastasierungsfrequenz ein [2]. Trotz radikaler chirurgischer Therapieverfahren liegt das tumor-spezifische Überleben bei Patienten mit einem aggressiven UC nach 5 Jahren nur knapp über 50% [3]. Auch der Einsatz konventioneller Chemotherapieverfahren konnte bislang an diesen schlechten Ergebnissen nichts ändern. Eine perioperative Systemtherapie (neoadjuvant oder adjuvant) führt nur zu einer marginalen Verbesserung (etwa 5-10%) des tumorspezifischen Überlebens [4]. Rezidive sind dabei in aller Regel Fernmetastasen.

Bei Patienten mit einem metastasierten UC kann die Erkrankung nur palliativ behandelt werden. Zum Einsatz kommen dabei, wie bei der perioperativen Chemotherapie, platinbasierte Kombinations-Therapien, Monochemotherapien und Immuntherapien. Obwohl einzelne Patienten, die auf Immun-Checkpoint-Inhibitoren ansprechen, eine außergewöhnliche langfristige Reaktion zeigen, scheint die Mehrheit der Patienten (> 70%) keinen Nutzen davon zu tragen [1].

3. Stand des Wissens

Behandlungsstandard bei Pat. mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom, die während oder nach Erhalt von mindestens einer vorherigen systemischen Chemotherapie oder vorheriger PD1/ PD-L1- Therapie (als Monotherapie oder Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie) einen Progress erleiden, ist eine weitere Systemtherapie oder eine Best Supportive Care Strategie [1, 5].

Bei Pat., die einen Progress unter einer Erstlinientherapie (Cisplatin-ungeeignete Pat. mit einem IC [immune cell] Score $\geq 5\%$ oder einem CPS [combined positivity score] $\geq 10\%$) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Atezolizumab oder Pembrolizumab) erleiden, kann entsprechend eines Expertenkonsens der S3-Leitlinie eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie durchgeführt werden (vgl. konsensbasierte Empfehlung 9.34) [1,5]. Eine Empfehlung hinsichtlich eines speziellen Therapieregimes wird aufgrund fehlender Daten in der S3-Leitlinie nicht ausgesprochen.

Tatsächlich liegen bislang keine prospektiven, sondern lediglich retrospektive Studienergebnisse vor. Die systematische Literaturrecherche der Leitliniengruppe konnte lediglich eine Arbeit identifizieren, in der sich eine Polychemotherapie wirksam nach vorangegangener Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zeigte [6]. Dies konnte aktuell durch mindestens eine weitere retrospektive Arbeit bestätigt werden [7].

Gleiches gilt für die Weiterbehandlung nach einer Platin-haltigen Chemotherapie gefolgt von einer Immunerhaltungstherapie mit Avelumab bzw. einer Immuntherapie (Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab) bei progredienter Erkrankung nach Platin-haltiger Vortherapie.

Leitlinienkonform wäre bei diesen Pat. am ehesten eine Behandlung mit Vinflunin indiziert. Hier liegt eine Zulassung nach Versagen einer platin-basierten Chemotherapie vor (vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.31). Zulassung und Empfehlung basieren auf den Ergebnissen einer randomisierten Phase III-Studie, die in der auswertbaren Patientenpopulation einen signifikanten Überlebensvorteil der mit Vinflunin-behandelten Pat. gegenüber dem Kontrollarm (*best supportive care*) zeigte [8].

Alternativ kann ein Taxan zum Einsatz kommen (ggf. in Kombination mit Gemcitabin, vgl. evidenzbasierte Empfehlung 9.32) [1, 2]. Grundlage für den Einsatz von Taxanen sind eine Reihe kleinerer Phase-

II bzw. III Studien, in denen sich hinsichtlich des Überlebens der Pat. vergleichbare Wirksamkeitsdaten fanden (Übersicht in [1]).

Dabei bleibt festzuhalten, dass die Daten zu Vinflunin ebenso wie zu den Taxanen vor dem Eingang der Checkpoint-Inhibitoren in den Behandlungsalgorithmus des Urothelkarzinoms generiert wurden.

Neben den bereits zuvor angeführten Behandlungsoptionen stellt der Verzicht auf tumorspezifische Therapien zugunsten einer rein palliativ-symptomatischen Behandlung im Sinne einer *Best Supportive Care* Strategie eine weitere Option dar. Dies betrifft insbesondere Pat. in reduziertem Allgemeinzustand oder mit einem ungünstigen Tumorstatus (z. B. ausgedehnte hepatische Metastasierung).

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 (Methyl Auristatin E, MME) verbunden.

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

Tabelle 2: Enfortumab Vedotin in der Therapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms

Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² HR ³	PFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³
EV-301 [9]	fortgeschrittenes Urothelkarzinom	Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin)	Enfortumab Vedotin	608	17,9 vs 40,6 ⁵ p < 0,0001	3,71 vs 5,55 0,63 ⁷ p < 0,0001	8,94 vs 12,91 0,70 p = 0,0003

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 die Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nicht der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften. In der Begründung der ZVT seitens des G-BA ist der Algorithmus der europäischen Leitlinie korrekt abgebildet, aber nicht korrekt in die Festlegung der ZVT übernommen worden.

Bei Chemotherapie-geeigneten Pat. wird Vinflunin oder der Einsatz eines Taxans empfohlen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EV-301 zum Vergleich von Enfortumab Vedotin versus Chemotherapie (Taxan oder Vinflunin). Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt.

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 30 Juli 2021.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Enfortumab Vedotin signifikant verlängert (HR 0,70; Median 3,97 Monate). Nach 30 Monaten liegt die Überlebensrate unter Enfortumab Vedotin höher als in der Kontrollgruppe.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR 0,63; Median 1,84 Monate).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate lag unter Enfortumab Vedotin um mehr als doppelt so hoch. Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin (HR 0,63; Median 1,84 Monate).

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. Hier zeigte sich in den Funktionsskalen zum globalen Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei Auswertung von Einzelparametern der Symptomatik ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab Vedotin bei Fatigue und Schmerz, zuungunsten von Enfortumab Vedotin bei Diarrhoe.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten gleich häufig im Enfortumab Vedotin- und im Kontrollarm auf, **51,4%** vs **49,8%**. Nebenwirkungen aller Schweregrade, die unter Enfortumab Vedotin häufiger als im Chemotherapie-Arm und bei mehr als 5% der Pat. auftraten, waren Diarrhoe, makulopapulöses Exanthem, periphere sensorische Neuropathie, Pruritus, Fatigue, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Geschmacksverlust, Übelkeit, Exanthem, Anämie und Neutropenie. Als schwere Nebenwirkung trat bei 2% der Pat. eine Hyperglykämie auf.

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Enfortumab Vedotin und unter Chemotherapie gleich hoch, **18,2** vs **19,2%**.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich.

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 Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Enfortumab Vedotin 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 [10].

ESMO-MCBS v1.1 für Enfortumab Vedotin: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben nach Vorbehandlung mit einer Platin-haltigen Chemotherapie und einer Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor eine kurze Lebenserwartung. Enfortumab Vedotin führte in der Zulassungsstudie zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Versorgung werden Vinflunin oder Taxane eingesetzt. Die zytostatische Therapie kann Symptome lindern. Für Vinflunin ist in einer randomisierten Studie eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 6,9 Monate gezeigt worden [8]. Zu Docetaxel und Paclitaxel liegen Daten aus Phase-II- und Phase-III-Studien vor. Beide Taxane bildeten den Vergleichsarm in verschiedenen Phase-III-Studien zu neuen Arzneimitteln bei Pat. mit lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom nach Vorbehandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie, u. a. zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Klinisch ist die Einbeziehung der Taxane relevant, weil sie in der Versorgung eingesetzt werden. Entscheidend für die Wahl einer Chemotherapie in dieser palliativen Therapiesituation ist neben der erhofften Wirkung vor allem auch die Vermeidung belastender Nebenwirkungen. Das betrifft bei Vinflunin vor allem die Vermeidung von Hämatotoxizität, insbesondere bei vorgeschädigten Pat., aber auch die Obstipation.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum von Enfortumab Vedotin ist substanzspezifisch. Es beinhaltet sowohl „bekannte“ Nebenwirkungen von Vedotin, wie wir sie von anderen Antikörperkonjugaten kennen (Brentuximab Vedotin, Polatuzumab Vedotin). Am stärksten belastend ist die sensorische Neuropathie, die zunächst zur Dosisreduktion, bei Progredienz auch zum Absetzen der Therapie zwingen kann. 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 zu beobachten (EV 43,9% vs. CTx 9,6%). Es besteht darüber hinaus ein Risiko für seltene, aber schwere und möglicherweise tödliche Hautnebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrose, so dass ein regelhaftes Monitoring und konsequentes Nebenwirkungsmanagement erforderlich ist.

Die Therapie mit dem zytotoxischen Antikörperkonjugat Enfortumab Vedotin ist eine Erweiterung der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms mit vergleichsweise hoher Effektivität nach Vorbehandlung mit Platin-haltiger Chemotherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor.

7. 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, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>
2. Kiemeney LA, Witjes JA, Verbeek AL et al.: The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch South-East Cooperative Urological Group. Br J Cancer 67:806-812, 1993. DOI: [10.1038/bjc.1993.147](https://doi.org/10.1038/bjc.1993.147)
3. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer B: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol 61:1039-1047, 2012. DOI: [10.1016/j.eururo.2012.02.028](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.028)
4. Gupta S, Mahipal A: Role of systemic chemotherapy in urothelial urinary bladder cancer. Cancer Control 20:200-210, 2013. DOI: [10.1177/107327481302000308](https://doi.org/10.1177/107327481302000308)
5. De Wit M et al., Blasenkarzinom (Urothelkarzinom), März 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@_@guideline/html/index.html
6. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ et al.: Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. Eur Urol 73:149-152, 2018. DOI: [10.1016/j.eururo.2017.08.022](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.022)
7. Gomez de Liano Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G et al.: Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. Eur Urol 77:269-276, 2020. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.004)
8. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE et al.: Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol 24:1466-1472, 2013. DOI: [10.1093/annonc/mdt007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt007)
9. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al.: Enfortumab Vedotin in previously treated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 384:1125-1135, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035807](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807)
10. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-286-1>

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen), 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. Maïke de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.