

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Enfortumab Vedotin
Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-
basierter Chemotherapie und PD-(L)1-
Inhibitor**

Berlin, den 22. September 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1415,

Auftrag: A22-61, Version 1.0, Stand: 29.08.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5808/2022-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enfortumab-Vedotin_D-790.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-06-01-D-790:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Eingereichte Daten.....	5
Fragestellung 1	5
Ergebnisse.....	6
Mortalität.....	6
Morbidität.....	6
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	6
HRQoL (EORTC QLQ-C30).....	6
UE	7
Fragestellung 2.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
Fazit.....	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Enfortumab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat („Antibody Drug Conjugate“, ADC), das auf Nectin-4 abzielt, ein Adhäsionsprotein, das sich auf der Oberfläche von Urothelkarzinomzellen befindet. Es besteht aus einem vollständig humanen IgG1- κ -Antikörper, der über einen Protease-spaltbaren Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-Linker mit der Mikrotubuli-hemmenden Substanz Monomethyl Auristatin E (MMAE) konjugiert ist. Nicht klinische Daten deuten darauf hin, dass die antineoplastische Aktivität von Enfortumab Vedotin auf die Bindung des ADC an Nectin-4-exprimierende Zellen, gefolgt von der Internalisierung des ADC-Nectin-4-Komplexes und der Freisetzung von MMAE durch proteolytische Spaltung, zurückzuführen ist. Die Freisetzung von MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle und führt in der Folge zum Zellzyklus-Stillstand und zum apoptotischen Zelltod. MMAE, das von Enfortumab-Vedotin-Zielzellen freigesetzt wird, kann in nahegelegene, schwach Nectin-4-exprimierende Zellen diffundieren, was zu einem zytotoxischen Zelltod führt (1).

Enfortumab Vedotin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen „Programmed Death Receptor-1(PD-1)- oder „Programmed Death Ligand-1(PD-L1)-Inhibitor“ erhalten haben (1).

In dem vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird Enfortumab Vedotin in dieser Indikation bewertet.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist	Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
2	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^b , die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist	BSC ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Es wird davon ausgegangen, dass vom geplanten Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst sind, deren lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom inoperabel ist.

c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

BSC: „Best Supportive Care; PD-(L)1: „Programmed Death Receptor (Ligand)-1“

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Daten

Fragestellung 1

Das IQWiG hat Ergebnisse aus der Studie EV-301 (2) eingeschlossen. Es handelt sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase III zum Vergleich von Enfortumab Vedotin mit einer Monotherapie nach Wahl der behandelnden Ärztinnen und Ärzte mit den Optionen Vinflunin, Pacli-taxel und Docetaxel.

Da in Deutschland nur Vinflunin in dieser Indikation zugelassen ist, ist nur die Vinflunin-behandelte Teilpopulation für die Nutzenbewertung relevant, entsprechend der vom G-BA festgelegten ZVT. Diese umfasst jedoch aus den insgesamt 307 Patientinnen und Patienten des Kontrollarmes nur 78 mit Vinflunin behandelte Patientinnen und Patienten, sodass Zweifel an der Aussagekraft der statistischen Power für die Bewertung von Unterschieden zwischen den Therapiearmen bestehen. Das offene Studiendesign geht ebenfalls mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial einher (3).

Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen, sodass die Nutzenbewertung auch nur auf Patientinnen und Patienten mit einem entsprechend gutem Allgemeinzustand begrenzt werden muss.

Die relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 umfasst 73 Patientinnen und Patienten im Enfortumab-Vedotin- und 78 im Vinflunin-Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS). Weiterhin werden die patientenrelevanten sekundären Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und unerwünschte Ereignisse (UE) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Operationalisierung der UE erfolgte als „Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten“. Diese Operationalisierung ist aus klinischer Sicht inadäquat. Vielmehr müssen die kumulativen Inzidenzen der UE in den Therapiearmen statistisch analysiert werden, um die Nebenwirkungsraten miteinander vergleichen zu können.

Ergebnisse

Mortalität

OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten

- Enfortumab-Vedotin-Arm 12,81 vs. Vinflunin-Arm 9,46 (Hazard Ratio (HR) 0,75 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,51–1,09); $p = 0,129$)

Beim OS gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust (hier nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aufgrund Effektmodifikation durch das Alter) gab es einen statistisch signifikanten Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin. Für den Endpunkt Diarrhö ergab sich allerdings ein statistisch signifikanter Vorteil für Vinflunin gegenüber Enfortumab Vedotin.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für diesen Endpunkt bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

HRQoL (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt „soziale Funktion“ gab es einen statistisch signifikanten Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin. Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion gab es ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber Vinflunin, allerdings nur für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre (aufgrund Effektmodifikation durch das Alter).

UE

Kumulative Inzidenzen

Tabelle 2: kumulative Inzidenzen

unerwünschte Ereignisse (UE)	Enfortumab-Vedotin-Arm	Vinflunin-Arm
Gesamtrate UE	97,2 %	98,7 %
schwerwiegende UE (SUE)	52,1 %	65,3 %
schwere UE (CTCAE Grad 3–5)	71,8 %	77,3 %
Abbruch wegen UE	35,2 %	26,7 %
periphere Neuropathie	50,7 %	18,7 %
schwere Hyperglykämie	8,5 %	2,7 %
schwere Neutropenie	4,2 %	14,7 %
schwere febrile Neutropenie	0 %	8,0 %
Augenerkrankungen	35,2 %	4,0 %
Bindehautentzündung	15,5 %	2,7 %
Diarrhö	45,1 %	20,0 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74,6 %	33,3 %
schwere Erkrankungen des Nervensystems	12,7 %	0 %

Das Nebenwirkungsprofil von Enfortumab Vedotin und Vinflunin erscheint unterschiedlich, mit z. B. mehr Neurotoxizität bei Enfortumab Vedotin, aber mehr Hämatotoxizität bei Vinflunin. Insgesamt ergibt sich hieraus jedoch kein ausgeprägter Vorteil für einen der Therapiearme.

Fragestellung 2

Für Fragestellung 2 wurden keine geeigneten Daten eingereicht; somit gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Trotz methodologischer Schwächen und fehlendem statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Therapiearmen für den primären Endpunkt OS bestehen geringe Vorteile für Enfortumab Vedotin bei der Morbidität, die – analog zur Position des IQWiG – die Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen für Fragestellung 1 zugunsten des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats rechtfertigen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom mit ECOG-PS 0 oder 1, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, für Enfortumab Vedotin ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist, ist ein **Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin jedoch **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Padcev 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2022.
2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al.: Enfortumab Vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021; 384: 1125-1135.
3. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.