

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Erdaftinib (Balversa®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Nicht resezierbares oder metastasiertes
Urothelkarzinom mit bestimmten genetischen
Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer
Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 19.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	19
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	102

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	103
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation für Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67)	22
Tabelle 3-2: UICC-Stadien (8. Edition) für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67)	23
Tabelle 3-3: Klassifizierung des Urothelkarzinoms gemäß WHO aus dem Jahr 2016.....	24
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in Deutschland für das Jahr 2019 nach Geschlecht und Altersgruppen	31
Tabelle 3-5: Inzidenz des Urothelkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2019 nach ICD-10- Codierung und Geschlecht	32
Tabelle 3-6: Inzidenz des Urothelkarzinoms (ICD-10 C65-68) in Deutschland für das Jahr 2019 nach Geschlecht und Altersgruppen.....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-8: Anteil Urothelkarzinome an Harnblasenkarzinomen (C67)	36
Tabelle 3-9: Verteilung UICC-Stadium (8. Edition) bei Erstdiagnose für Harnblasenkarzinom (C67)	37
Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit Progress (Metastasierung) nach UICC-Stadium (7. Edition) basierend auf den Daten des Tumorregisters München, Bezugszeitraum 1998-2015.....	38
Tabelle 3-11: Anteil Platin-Eignung und Vorbehandlung (Marktforschungsanalyse)	41
Tabelle 3-12: Anteil Platin-Eignung und Vorbehandlung (Milloy et al.).....	42
Tabelle 3-13: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in Deutschland für die Jahre 2014-2019 und Prognose für die Jahre 2025-2030 nach Geschlecht	43
Tabelle 3-14: Inzidenz des Urothelkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2014-2019 und Prognose für die Jahre 2025-2030 nach Geschlecht	44
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2025 und Prognose für die Jahre 2026-2030.....	44
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient).....	71
Tabelle 3-25: Empfohlenes Dosisreduktionsschema von Balversa	78
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen basierend auf Serumphosphatkonzentrationen während der Behandlung mit Balversa nach der Auftitrierung.....	78
Tabelle 3-27: Empfehlungen für die Behandlung von Augenerkrankungen während der Behandlung mit Balversa	80
Tabelle 3-28: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen an Nägeln, Haut und Schleimhäuten während der Behandlung mit Balversa.....	81
Tabelle 3-29: Empfohlene Dosisanpassungen bei weiteren Nebenwirkungen während der Behandlung mit Balversa	82
Tabelle 3-30: In klinischen Studien festgestellte Nebenwirkungen.....	91
Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung	96
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99
Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Herleitung Zielpopulation schematische Darstellung.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADL	Alltagsaktivitäten (activities of daily living)
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
ATP	Adenosintriphosphat (adenosine triphosphate)
AUA	American Urological Association
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AVP	Apothekenabgabepreis
AWG	Anwendungsgebiet
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bzw.	beziehungsweise
CE	Europäische Übereinstimmung (Conformité Européenne)
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
CSR	zentrale seröse Retinopathie (Central serous retinopathy)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology)
EG	Europäischen Gemeinschaft
etc	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
e. V.	eingetragener Verein
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)

Abkürzung	Bedeutung
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision
i. H. v.	In Höhe von
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
IVD	<i>In-vitro</i> Diagnostikum
J&J	Johnson & Johnson
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LPFV	Datum der ersten Visite des letzten Patienten (Last Patient First Visit)
LPI	Einschlussdatum des letzten Patienten (Last Patient In)
M	Fernmetastasen
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
Mio.	Millionen
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenstatus
NCI	National Cancer Institute
OCT	optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography)
OCT2	organischer Kationentransporter 2 (Organic cation transporter 2)
PD-1	Programmed Cell Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand-1
PD-(L)1	Programmed Cell Death (Ligand)-1
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Populationspharmakokinetik
PPES	Palmar-Plantares Erythrodysesthesie-Syndrom
PSUR	Periodic safety update report
RKI	Robert Koch-Institut
RPED	Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelial detachment)
S.	Seite
SAS	Statistical Analysis Software
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective serotonin reuptake inhibitor)
T	Primärtumor
Tbl.	Tablette
TURB	Transurethrale Resektion der Blase
u. a.	unter anderem
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UICC	Union for International Cancer Control
USA	United States of America

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Erdaftinib ist gemäß Zulassung durch die Europäische Kommission vom 22. August 2024 als Monotherapie indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem Programmed-Cell-Death-Receptor-1- oder Programmed-Cell-Death-Ligand-1-Inhibitor (PD-1- oder PD-L1-Inhibitor) im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- Vinflunin
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Enfortumab Vedotin

unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für den Wirkstoff Erdafitinib nahm Johnson & Johnson (J&J) zwei Beratungsgespräche zur zVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch.

Das erste Beratungsgespräch fand am 28.01.2021 zu folgendem, vorläufig geplantem AWG statt:

„Erdafitinib ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms welches – mit einem dafür geeigneten Test nachgewiesene – spezifische Aberrationen des FGFR-Gens aufweist, die während oder nach Erhalt von bis zu zwei vorherigen Chemotherapien, inklusive vorheriger PD-(L)1 Mono- oder Kombinationstherapie mit Chemotherapie, einen Progress erleiden“

Die Festlegung der zVT erfolgte getrennt für Zweit- und Drittlinienbehandlung nach vorheriger Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Der G-BA benennt im Rahmen der Beratung folgende zVT für das AWG:

- Zweitlinientherapie nach vorheriger Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor:
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien
- Drittlinientherapie nach vorheriger sequenzieller Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie:
Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin) und von Best-Supportive-Care (1).

Mit seinem Schreiben vom 07.10.2021 informiert der G-BA J&J über eine Anpassung der zVT in der Drittlinientherapie nach vorheriger sequenzieller Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Die zVT wird getrennt festgelegt für Patienten, die

- für eine Chemotherapie geeignet sind:
 - Vinflunin Monotherapie
 - oder*
 - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- für eine Chemotherapie nicht geeignet sind:
 - Best-Supportive-Care (2)

In seinem Beschluss vom 1. Dezember 2022 zu Enfortumab Vedotin im AWG „erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben“ ändert der G-BA die zVT für die Drittlinientherapie erneut, aufgrund der Beteiligung der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur gegenständlichen Nutzenbewertung. Insbesondere wird auf die Relevanz der Taxane (Docetaxel und Paclitaxel) hingewiesen. Entsprechend wird die zVT in der Drittlinientherapie wie folgt festgelegt für Patienten, die

- für eine Chemotherapie geeignet sind:
 - Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Berücksichtigung von Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel und Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin)
- für eine Chemotherapie nicht geeignet sind:
 - Best-Supportive-Care (3)

Ein weiteres Beratungsgespräch zur zVT fand am 08.05.2024 statt. Hier benennt der G-BA folgende zVT für das finale AWG von Erdafitinib:

Erwachsene mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, welches bestimmte genetische Veränderungen des FGFR3 aufweist,

- nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor, und die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung:
 - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor, und die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind; Zweitlinienbehandlung:
 - Vinflunin oder Docetaxel oder Paclitaxel
- nach vorheriger Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-1 oder PD-L1-Inhibitor, und die für eine Chemotherapie geeignet sind; Drittlinienbehandlung:
 - Enfortumab Vedotin (4)

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

J&J erachtet die benannte zVT als nicht sachgerecht, da die klinische Perspektive und der Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht adäquat berücksichtigt wurden.

Die klinische Perspektive soll bei der Bestimmung der zVT regelhaft durch eine schriftliche Beteiligung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften berücksichtigt werden. Der G-BA führt sowohl im Beratungsgespräch als auch in der vorläufigen Niederschrift aus, dass dies im betreffenden Beratungsprozess nicht erfolgt ist. Aus Sicht von J&J besteht derzeit eine gravierende Diskrepanz zwischen der vom G-BA benannten zVT und dem Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer erneuten Beurteilung der zVT durch den Unterausschuss Arzneimittel unter Berücksichtigung der klinischen Perspektive, wozu aus Sicht von J&J eine erneute Konsultation der Fachgesellschaften zur zVT im oben genannten AWG initiiert werden sollte.

Der G-BA unterteilt die Patientenpopulation bei der Bestimmung der zVT im vorliegenden AWG derzeit nach Art der Vortherapie und Cisplatin-Eignung in Teilpopulationen. J&J erachtet dieses Vorgehen als nicht sachgerecht. Während J&J mit dem G-BA übereinstimmt, dass unter Berücksichtigung des Stands der medizinischen Erkenntnisse die Vergleichstherapie in Abhängigkeit von definierbaren und im klinischen Alltag regelhaft dokumentierten Kriterien (konkret Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung) zu bestimmen ist, leitet sich für J&J hieraus keine Notwendigkeit für die Definition von distinkten Teilpopulationen ab. Vielmehr sollte unter Berücksichtigung der genannten Kriterien und der daraus resultierenden Behandlungspräferenzen eine Gesamtpopulation betrachtet werden. Unterschiedliche Präferenzen im Hinblick auf die Vergleichstherapie anhand von patientenindividuellen medizinischen Kriterien lassen sich abbilden, indem die zVT als patientenindividuelle Therapie definiert wird.

Im Hinblick auf das betreffende AWG ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass eine spezielle Patientengruppe mit genetischen Veränderungen des FGFR3 betrachtet wird, für die bislang nur begrenzte Evidenz vorliegt. Die pivotale Phase-III-Studie THOR liefert erstmals hochwertige Evidenz spezifisch für diese Patientengruppe. Keine der bisherigen Standardtherapien wurde explizit bei FGFR-positiven Patienten untersucht. Obgleich es keine Hinweise gibt, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen Standardtherapien bei FGFR-positiven Patienten sprechen, kann mangels vergleichender Evidenz keine Präferenz abgeleitet werden.

Der G-BA bestimmt für Patienten, die neben einem PD-(L)1-Inhibitor bereits eine platinhaltige Therapie erhalten haben, lediglich Enfortumab Vedotin als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies widerspricht explizit dem Stand medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis in den Therapieleitlinien, die immer eine Auswahl an Wirkstoffen empfehlen. Insbesondere, da es keine Evidenz für FGFR-positive Patienten gibt, kann keine Präferenz für einen alleinigen Wirkstoff abgeleitet werden. Somit sollte Vinflunin entsprechend seines Zulassungsstatus ebenso als zVT für Patienten nach PD-(L)1-Inhibitor und platinhaltiger Vortherapie berücksichtigt werden.

In der Zulassungsstudie zu Enfortumab Vedotin (EV-301) waren Patienten mit Veränderungen im FGFR nicht explizit ausgeschlossen, allerdings wurde keine Auswertung einer entsprechenden Subgruppe durchgeführt. Ausgehend von der generellen Häufigkeit von FGFR-Veränderungen in der Indikation des metastasierten Urothelkarzinoms ist anzunehmen, dass ungefähr ein Anteil von 15-20% der eingeschlossenen Patienten eine Veränderung des FGFR aufweist (5). Ob der Wirksamkeitsvorteil von Enfortumab Vedotin gegenüber den Chemotherapien Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel, welcher sich in der Gesamtpopulation zeigt, auch für diese Subgruppe gilt, bleibt unklar. Ein Hinweis auf einen möglichen Subgruppenunterschied zwischen Patienten mit und ohne FGFR-Veränderung liefert eine Subgruppenauswertung nach Lokalisation des Tumors. Tumoren des oberen Harntraktes weisen häufiger eine Veränderung des FGFR auf als Tumoren des unteren Harntraktes (6, 7). In der Subgruppe des oberen Harntraktes zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber den anderen Chemotherapien. Der errechnete Effektschätzer

für diese Patientenpopulation liegt zudem auch näher am Nulleffekt (HR 0,80; KI 0,57-1,20) als der Effektschätzer für Patienten mit Tumoren des unteren Harntrakts (HR 0,70, KI 0,56-0,88) (8). Dies weist auf einen Einfluss des FGFR-Status auf das Ansprechen der Erkrankung auf Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapien hin und widerspricht einer generellen Übertragbarkeit des Vorteils von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapien von der Gesamtpopulation auf die Subgruppe von Patienten mit FGFR-positiven Tumoren. Es ist daher nicht sachgerecht, Enfortumab Vedotin für die Patienten des betreffenden AWG als alleinige zVT zu benennen. Dies spiegelt auch die in der Synopse zur zVT hinzugezogene Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology, EAU) deutlich wider: Im Therapieschema wird hier zwischen Patienten mit oder ohne FGFR-Aberration in den späten Therapielinien unterschieden und für Patienten mit FGFR-Mutation werden nach platinhaltiger Therapie mit oder ohne PD-(L)1-Inhibitor neben Erdafitinib Vinflunin oder Taxane als empfohlene Therapien genannt. Eine Empfehlung für Enfortumab Vedotin wird nur für die nicht auf FGFR-Mutation selektionierte Patientenpopulation ausgesprochen (9).

Der Entscheidung für die Beschränkung der zVT für Patienten, die mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt sind, auf Enfortumab Vedotin basiert lediglich auf dem Kriterium 3 des 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA (Vorliegen eines G-BA Beschlusses). Hierbei überträgt der G-BA die Ergebnisse der im Rahmen des Verfahrens zu Enfortumab Vedotin bewerteten Gesamtpopulation uneingeschränkt auf die spezielle Gruppe FGFR-positiver Patienten. Dies erfolgt ohne Diskussion von Unterschieden in der Tumorbilogie, im Widerspruch zu den Empfehlungen der Therapieleitlinien und explizit ohne Beteiligung medizinisch-wissenschaftlicher Fachexperten. Aus diesem Grund ist aus Sicht von J&J eine erneute Beratung des Unterausschusses Arzneimittel nach Konsultation der Fachgesellschaften erforderlich.

Mit Blick auf die Versorgungssituation in Deutschland zeigt sich, dass neben Enfortumab Vedotin in der Drittlinienbehandlung auch Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel weiterhin eine hohe Relevanz haben. Insbesondere vor dem Hintergrund von Kontraindikationen und Verträglichkeit ist es unbedingt notwendig, in dieser Therapiesituation Alternativen zur Verfügung zu stellen, aus denen die Behandlung patientenindividuell gewählt wird. Vor dem Hintergrund der Off-Label-Regelung des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) vertritt J&J im Gegensatz zur im Beratungsantrag ausgeführten Position die Ansicht, dass die bestehenden rechtlichen Rahmenbedingungen im konkreten Fall einer zulassungsüberschreitenden Definition von Taxanen als zVT für Patienten, die neben einem PD-(L)1-Inhibitor bereits eine platinhaltige Therapie erhalten haben, trotz der Leitlinienempfehlungen entgegenstehen kann.

Entsprechend den Ausführungen zuvor ergibt sich aus Sicht von J&J zusammenfassend die zVT wie folgt:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Vinflunin
- Enfortumab Vedotin

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das AWG entspricht der Fachinformation zu Erdafitinib (10). Die Benennung der zVT basiert auf der Niederschrift des letzten Beratungsgesprächs beim G-BA sowie zusätzlicher Evidenz.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-350. Erdafitinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.* 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-308-2 (2020-B-350). Erdafitinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms.* 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor).* 2022. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9229/2023-01-24_AM-RL-XII_Enfortumab-Vedotin_D-790_TrG.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3 - in Kraft getreten am 19. November 2024.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3651/VerfO_2024-07-18_iK_2024-11-19.pdf.
5. Lorient Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. *Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma.* N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.
6. Berndl F, Hassler MR. *Molecular intricacies of upper tract urothelial carcinoma and their relevance for therapy considerations.* Curr Opin Urol. 2022;32(1):48-53.
7. Huang GK, Huang CC, Kang CH, Cheng YT, Tsai PC, Kao YH, et al. *Genetic Interference of FGFR3 Impedes Invasion of Upper Tract Urothelial Carcinoma Cells by Alleviating RAS/MAPK Signal Activity.* Int J Mol Sci. 2023;24(2).
8. Astellas Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enfortumab Vedotin (PADCEV™).* Astellas Pharma GmbH. Anhang 4-G2. 2. Datenschnitt vom 30.07.2021 zur Studienpopulation. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5805/2022_05_24_Modul_4A_Anhang4_G2.pdf.
9. European Association of Urology 2024. *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer.* 2024 [22.10.2024]. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
10. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation. Balversa® 3 mg/ 4 mg/ 5 mg Filmtabletten [Stand: 08/2024].* 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Das Urothelkarzinom umfasst Tumoren, welche aus den Zellen des Urothels, auch als Übergangsepithel bezeichnet, entstehen. Diese finden sich im gesamten harnableitenden Hohlraum, einschließlich der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre.

Mittels der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification ICD-10-GM) werden die betreffenden Tumoren entsprechend ihres Entstehungsortes erfasst als bösartige Neubildungen des Nierenbeckens (C65), bösartige Neubildung des Ureters (C66), bösartige Neubildung der Harnblase (C67) oder bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68). Dabei stellen bösartige Neubildungen in der Harnblase (C67) den überwiegenden Anteil von 90% dieser Tumoren dar (1). Unabhängig von der Lokalisation entstehen aber nicht alle Tumoren der Harnorgane ursprünglich aus dem Urothel. Andere histologische Varianten wie Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome oder kleinzellige Karzinome sind mit einem Anteil von ca. 5% deutlich seltener (2).

Häufigkeit und Risikofaktoren

Im Jahr 2019 erkrankten in Deutschland ungefähr 20.000 Menschen an einem Urothelkarzinom. Dabei sind Männer mit einem Anteil von gut 70% aller Neuerkrankungen deutlich häufiger betroffen als Frauen. Bei Männern stellt das Urothelkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung dar, bei Frauen steht es an neunter Stelle der Häufigkeitsverteilung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 75 Jahren und bei Frauen bei 77 Jahren. Das Erkrankungsrisiko steigt dabei mit zunehmendem Alter (3).

Als Risikofaktoren gelten aktives und passives Rauchen, sowie die Exposition mit chemischen Stoffen wie aromatischen Aminen, Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenazetin und Aristolochiasäure. Auch Luftverschmutzung und Arsen oder Chlor im Trinkwasser erhöhen das Erkrankungsrisiko. Zudem begünstigen chronisch entzündliche Erkrankungen der Harnblase

sowie eine Bestrahlung oder zytostatische Behandlung der Körperregion die Entstehung. Eine genetische Prädisposition ist nicht bekannt, jedoch werden familiäre Häufungen beobachtet, die auf genetische Faktoren hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber Karzinogenen zurückzuführen sein könnten (3, 4).

Diagnose

Das häufigste klinische Anzeichen für ein Urothelkarzinom ist eine Hämaturie, welche entweder durch Rotfärbung des Urins mit bloßem Auge erkennbar ist (Makrohämaturie) oder in Form von Blutspuren im Urin (Mikrohämaturie) mittels Urinzytologie nachgewiesen werden kann. Zur Sicherung der Diagnose eines Urothelkarzinoms werden eine Zytoskopie gefolgt von einer transurethralen Resektion der Blase (TURB) durchgeführt. Für die Evaluation von Lymphknotenbefall und Fernmetastasen kommen Blutbilddiagnostik und bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT)-Urographie und Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax, Abdomens und Beckens zum Einsatz (4, 5).

Klassifikation und Stadieneinteilung

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung gemäß UICC

Beim Harnblasenkarzinom wird grundsätzlich zwischen nicht muskelinvasiven und muskelinvasiven Tumoren unterschieden. Weiter abzugrenzen sind die fortgeschrittenen Stadien der nicht resezierbaren und/oder metastasierten Tumoren. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der International Union Against Cancer (UICC, Union for International Cancer Control). Diese basiert auf der Klassifizierung des Primärtumors (T), des Lymphknotenstatus (N) und der Fernmetastasen (M), welche in Tabelle 3-1 dargestellt ist. Die Stadieneinteilung in Abhängigkeit von der TNM-Klassifikation ist Tabelle 3-2 zu entnehmen. TNM-Klassifikation sowie UICC-Stadien beziehen sich auf das Harnblasenkarzinom, sind aber auch auf Urothelkarzinome anderer Lokalisationen übertragbar (6).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation für Urothelkarzinome der Harnblase (ICD-10 C67)

Primärtumor (T)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors.
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor dringt subepitheliales Bindegewebe ein
T2a	Tumoren dringt in oberflächliche Muscularis propria (innere Hälfte) ein
T2b	Tumoren dringt in tiefe Muscularis propria (äußere Hälfte) ein
T3a	Tumor dringt mikroskopisch in das perivesikale Gewebe ein
T3b	Tumor dringt makroskopisch in das perivesikale Gewebe ein

Primärtumor (T)	
T4a	Tumor dringt in prostatishes Stoma, Samenbläschen, Gebärmutter oder Vagina ein
T4b	Tumor dringt in Becken- oder Bauchwand ein
Lymphknoten (N)	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Befall der regionalen Lymphknoten
N1	Befall eines einzelnen Lymphknotens im echten Becken (hypogastral, obturatorisch, äußeres Becken oder präsakral)
N2	Befall mehrerer Lymphknoten im echten Becken (hypogastral, obturatorisch, äußeres Becken oder präsakral)
N3	Befall eines oder mehrerer Lymphknoten im falschen Becken
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Befall nicht-regionaler Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen
Abkürzungen: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision Quelle: (4)	

Tabelle 3-2: UICC-Stadien (8. Edition) für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67)

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a, T2b	N0	M0
IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
IVA	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
Abkürzungen: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (4)			

WHO/ISUP-Klassifizierung

Außerdem kann eine histologische Klassifikation des Tumors in nichtinvasives und invasives Wachstum anhand der Klassifikationssysteme der World Health Organisation (WHO) und der International Society of Urological Pathology (ISUP) vorgenommen werden. Die meisten veröffentlichten Daten basieren auf dem Einstufungssystem der WHO von 1973 (basierend auf Zellanaplasie) oder dem Einstufungssystem der WHO von 2004 (basierend auf strukturellen und zytologischen Atypien). Beide Systeme weisen grundlegend große Überschneidungen auf. Das aktuelle Einstufungssystem der WHO/ISUP von 2016 (siehe Tabelle 3-3) basiert auf neuen Erkenntnissen zur Pathologie und Genetik des Urothelkarzinoms und ermöglicht eine feinere Unterteilung in nichtinvasives und invasives Wachstum des Urothelkarzinoms (7). Im Allgemeinen wird zwischen niedriggradigen (gut differenzierten Tumoren) und hochgradigen (schlecht differenzierten Tumoren mit hoher Tendenz zur Invasion) differenziert. Diese Unterscheidung basiert auf verschiedenen Entstehungsmechanismen und biologischen Eigenschaften des Tumors. Der Grad, der anhand des jeweiligen Klassifikationssystems ermittelt wird, hat sich als signifikanter und unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten der Krankheit und das Auftreten von Rückfällen erwiesen (8, 9).

Tabelle 3-3: Klassifizierung des Urothelkarzinoms gemäß WHO aus dem Jahr 2016

Tumorart	ICD-Schlüssel
<i>Nichtinvasive urotheliale Läsionen</i>	
Urotheliales Carcinoma in situ	8120/2
Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low grade)	8130/2
Nichtinvasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high grade)	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom, Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential, Urotheliale Dysplasie	8121/0
<i>Invasives Urothelkarzinom</i>	
Nested, einschließlich großzellig nested Mikrozystisch	8120/3
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid/Siegelringzellig/Diffus Sakromatoid	8122/3
Riesenzellig	8031/3

Tumorart	ICD-Schlüssel
Gering differenziert, Lipidreich, Klarzellig	8020/3
Abkürzungen: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision; WHO: World Health Organization Quelle: (7)	

Onkogene Veränderung in FGF-Rezeptoren

Genetische Veränderungen der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)-Rezeptoren (FGFR) gelten im Urothelkarzinom als wichtiger Biomarker (9). Die FGF-Rezeptoren 1 bis 4 sind eine Familie von hochkonservierten, weitverbreiteten Transmembran-Tyrosinkinase-Rezeptoren (10). Diese Rezeptoren sind in ihrer normalen Form in vielen Geweben des menschlichen Körpers weit verbreitet. Zudem hat sich gezeigt, dass auch 90% der untersuchten menschlichen Tumorzell-Linien mindestens eine FGFR-Isoform exprimieren (11). Die Bindung des Fibroblasten-Wachstumsfaktors an FGFR führt zu einer Rezeptordimerisierung und Phosphorylierung der Kinase-Domäne mit Aktivierung nachgeschalteter Signalwege, die zelluläre Schlüsselprozesse wie Differenzierung, Proliferation, Überleben, Migration und Angiogenese regulieren (12). Veränderungen im FGFR-Signalweg wirken somit als treibende Onkogene bei verschiedenen Tumorarten, insbesondere auch beim Urothelkarzinom (13, 14). Die häufigsten FGFR-Veränderungen im Urothelkarzinom betreffen den FGFR3 (15).

Die Häufigkeit von FGFR-Veränderungen im Urothelkarzinom variiert je nach Tumorstadium und Grad. Dies scheint auf eine unterschiedliche Pathogenese in der Entstehung von oberflächlichen und muskelinvasiven Urothelkarzinomen zurückzuführen zu sein. FGFR-Veränderungen korrelieren mit der Entstehung von nichtinvasiven niedriggradigen Tumoren. Diese nichtinvasiven Tumoren weisen – im Gegensatz zu den hochgradigen Tumoren mit invasivem Wachstum – ein geringeres Risiko für eine Progression in das muskelinvasive und fortgeschrittene Stadium auf (16). Dementsprechend ist der Anteil von Patienten mit FGFR-Veränderungen im fortgeschrittenen Stadium mit ungefähr 15-20% geringer als in frühen Stadien (17).

Der prognostische Einfluss einer FGFR-Veränderung im fortgeschrittenen Urothelkarzinom ist nicht abschließend geklärt (18). Aufgrund der stark treibenden Rolle der FGFR in der Induktion der Onkogenese kommt bei einer Veränderung des FGFR der Inhibition dieses aberrant aktivierten Signalwegs jedoch eine sehr hohe Bedeutung zu. Tumorzellen, die aktivierende Veränderungen in FGFR aufweisen, reagieren auf die FGFR-Inhibition, sodass das Tumorwachstum effektiv unterdrückt werden kann (13).

FGFR-Testung

Vor Einleitung der Erdafitinib-Therapie in der vorliegenden Indikation muss eine schädigende oder vermutet schädigende FGFR3 Alteration im Tumorgewebe. Dadurch ändert sich aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus von Erdafitinib, der spezifisch auf die molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, die Zielsetzung der genetischen Testung auf FGFR3-Mutationen.

Krankheitsverlauf und Prognose

Etwa 70-75% der Patienten werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit nicht muskelinvasiven Tumoren (Tis/Ta/T1) diagnostiziert (19, 20). Hierbei lassen sich papilläres Wachstum und flache Läsionen unterscheiden. Papilläre Tumoren bleiben auf die Schleimhaut beschränkt oder infiltrieren die Lamina propria und werden als Ta bzw. T1 klassifiziert. Das Carcinoma in situ (Cis bzw. Tis in der TNM-Klassifikation) ist die häufigste Form einer flachen Urothelneoplasie und zeichnet sich durch eine schlechte Differenzierung aus. Cis-Tumoren haben eine starke Tendenz zur Progression in invasivere Stadien, eine aggressive Tumorbilogie und ein höheres Potenzial für Metastasenbildung (21). Für Patienten mit nicht muskelinvasivem Harnblasenkrebs liegt die 5-Jahres-Rezidivrate zwischen 15% und 78% (19).

Etwa 20-25% der neu diagnostizierten Patienten haben bereits muskelinvasive Tumoren, welche oberflächlich (T2a) oder tief (T2b) in das benachbarte Muskelgewebe eindringen (19, 20). T3-Tumoren haben sich darüber hinaus bereits in umliegendes Fettgewebe ausgebreitet (20). Im muskelinvasiven Stadium kann es zudem zu einer Ausbreitung auf Lymphknoten und zur Entwicklung von Fernmetastasen kommen. Bis zu 50% der Patienten mit muskelinvasiven Tumoren erleiden ein Rezidiv (9).

Bei ungefähr 5% wird das Urothelkarzinom bereits im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium diagnostiziert (19). T4a-Tumoren haben sich auf benachbarte Organe wie die Prostata, den Uterus, die Vagina oder den Darm bzw. Niere bei Tumoren der oberen Harnwege ausgebreitet. T4b-Tumoren dringen darüber hinaus in die Becken- oder Bauchwand ein. Neben einem Lymphknotenbefall sind Leber, Lunge und Kochen die häufigsten Lokalisationen von Fernmetastasen, seltener treten Metastasen im Gehirn auf (22, 23).

Symptomatik

Die klinischen Anzeichen eines Urothelkarzinoms umfassen neben der Hämaturie weitere Harnwegssymptome wie Harnwegsinfektionen, Harndrang und Dysurie sowie abdominellen Beschwerden und Obstipation. Mit Fortschreiten der Erkrankung intensiviert sich die Symptomatik und es treten Harnwegs- und Lymphobstruktionen auf, welche eine Hydronephrose, Niereninsuffizienz und Ödeme zufolge haben. Zudem kann es zu einer Anämie durch Makrohämaturie kommen (4, 9). Im metastasierten Stadium charakterisiert sich das Urothelkarzinom als konsumierende Erkrankung, welche mit Symptomen wie Müdigkeit und Schwäche, Appetit- und Gewichtsverlust, sowie Übelkeit und Erbrechen einhergeht. Je nach Lokalisation der Metastasen kommt es zudem zu pathologischen Frakturen und Atemwegsbeschwerden. Hinzu kommen durch den Primärtumor oder Metastasen ausgelöste Schmerzen (24). Neben der körperlichen Symptomatik kommt es zu einer Einschränkung der sozialen und sexuellen Partizipation sowie zu psychischen Belastungen wie Depression oder Angst (25).

Therapie des Urothelkarzinoms

Im frühen Stadium des Urothelkarzinoms verfolgt die Therapie einen kurativen Ansatz. Die Standardbehandlung beinhaltet in der Regel eine TURB gefolgt von einer intravesikalen Chemotherapie oder immuntherapeutischen Behandlung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Diese Therapie zielt darauf ab, mögliche Resttumoren zu beseitigen und das Risiko eines Rückfalls zu verringern. In einigen Fällen kann eine radikale Zystektomie (Entfernung der Harnblase) erwogen werden, insbesondere wenn das Risiko eines fortschreitenden oder wiederkehrenden Tumors hoch ist (4, 9, 26).

Im muskelinvasiven Stadium des Urothelkarzinoms ist eine umfassendere Behandlung erforderlich. Die Standardbehandlung umfasst in der Regel eine radikale Zystektomie, bei der die Harnblase zusammen mit den umliegenden Lymphknoten entfernt wird. Zudem wird eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie und/oder einem PD-1-Inhibitor (Nivolumab) eingesetzt. Bei Patienten, die nicht für eine Operation geeignet sind oder diese ablehnen, kann eine kombinierte Therapie aus maximaler endoskopischer Tumorsektion mit nachfolgender Bestrahlung der Harnblase und Chemotherapie erwogen werden (4, 9, 26).

Im fortgeschrittenen Stadium des Urothelkarzinoms, bei dem der Tumor sich auf andere Organe oder Lymphknoten ausgebreitet hat, liegt der Fokus in der Regel auf einer palliativen Behandlung, die das Überleben verlängern, Symptome lindern und die Lebensqualität erhalten soll.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms gaben die Therapieleitlinien bis vor Kurzem einheitliche Empfehlungen: Patienten sollten bevorzugt eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten, sofern sie in Abhängigkeit ihres Allgemeinzustandes und ihrer Nierenfunktion für diese geeignet waren. Alternativ sollte eine Chemotherapie mit Carboplatin eingesetzt werden (4, 9, 26). Im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie wurde und wird in verschiedenen internationalen Leitlinien eine Erhaltungstherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab empfohlen (9). Die deutsche S3-Leitlinie bildet diese Empfehlung aufgrund mangelnder Aktualität nicht ab. Patienten, für die eine platinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist und einen positiven PD-L1-Status aufweisen, können mit einem PD-(L)1-Inhibitor (Pembrolizumab oder Atezolizumab) behandelt werden (4).

Aufgrund der Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie EV-302, welche den Einsatz des zytotoxischen Antikörper-Wirkstoff-Konjugates Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms im Vergleich zu Chemotherapie mit Cisplatin untersucht, verändern sich derzeit die internationalen Leitlinienempfehlungen (27). Die Leitlinien der EAU und der American Urological Association (AUA) empfehlen die Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab bereits als bevorzugte Erstlinientherapie. Für Patienten, für die eine Therapie mit Enfortumab Vedotin nicht geeignet ist, soll in Abhängigkeit der Platin-Eignung eine Therapie mit Cisplatin bzw. Carboplatin oder eine Monotherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor erfolgen (9). Die deutsche S3-Leitlinie spiegelt diese Entwicklung bislang noch nicht wider, aber befindet sich derzeit in Revision (4).

Die Therapieempfehlung in der Zweitlinie ist abhängig von den im Rahmen der Erstlinientherapie eingesetzten Wirkstoffen sowie patientenindividuellen Faktoren wie Unverträglichkeiten und Kontraindikationen. Nach einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie erfolgt in der Regel eine Zweitlinienbehandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren (Pembrolizumab, Atezolizumab oder Nivolumab). Sofern bereits im Rahmen der Erstlinientherapie ein PD-(L)1-Inhibitor eingesetzt wurde, entweder in Form einer Erhaltungstherapie (Avelumab) oder als Monotherapie bei nicht platingeeigneten Patienten, stehen als weitere Therapieoptionen platinfreie Chemotherapien mit Vinflunin oder Taxanen (Docetaxel und Paclitaxel) oder eine Monotherapie mit Enfortumab Vedotin zur Verfügung (4, 9, 26). Nach einer Erstlinientherapie mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab könnte sich eine platinbasierte Chemotherapie in Abhängigkeit der Eignung der Patienten als Zweitlinientherapie etablieren (9).

In späteren Therapielinien umfassen die Empfehlungen eine Re-Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie, den Einsatz platinfreier Chemotherapien (Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel) oder eine Monotherapie mit Enfortumab Vedotin. Eine erneute PD-(L)1-Therapie wird derzeit nicht in den Leitlinien empfohlen.

Als erster FGFR-Inhibitor für die Behandlung des Urothelkarzinoms, welcher in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) bereits seit 2019 zugelassen ist, wird Erdafitinib von internationalen Leitlinien als Behandlungsoption für FGFR-positive Patienten in der Rezidivtherapie empfohlen. Bislang erfolgte die Einordnung überwiegend in der Therapiesequenz nach platinbasierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitortherapie oder als Zweitlinientherapie nach einem PD-(L)1-Inhibitor bei nicht platingeeigneten Patienten. Im Zuge der Aktualisierung zur Aufnahme der Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab als bevorzugte Erstlinientherapie ändern die Leitlinien der EAU und AUA auch ihre Empfehlung im Hinblick auf den Einsatz von Erdafitinib. In Übereinstimmung mit dem jetzigen Zulassungsstatus in den USA und der EU wird Erdafitinib nun generell nach erfolgter PD-(L)1-Vorbehandlung ab der zweiten Therapielinie empfohlen (9).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Patienten im AWG befinden sich bereits in einer palliativen Behandlungssituation, in der die primären Therapieziele die Linderung von Symptomen zur Aufrechterhaltung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie die Verlängerung des Gesamtüberlebens darstellen.

Verfügbare Behandlungsoptionen stellen eine (Re-)Behandlung mit platinbasierten Chemotherapien oder platinfreien Chemotherapien (Taxane, Vinflunin, Enfortumab Vedotin) dar. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Chemotherapien in der Rezidivsituation zunehmend keine geeignete Behandlungsoption mehr für Patienten darstellen, da Komorbiditäten ein erhöhtes Toxizitätsrisiko mit sich bringen und das Nutzen-Risikoverhältnis vom Arzt oder Patienten als zu niedrig eingeschätzt wird.

Die Wirksamkeit konventioneller, platinfreier Chemotherapien ist unzureichend. Lediglich 10-15% der Patienten erreichen in der betreffenden Therapiesituation überhaupt noch ein Ansprechen. Das mediane Überleben liegt bei ungefähr 8 Monaten. Zudem leiden Patienten unter einer hohen Krankheitslast, welche sich durch Symptome wie Fatigue, Schmerz und Harnwegsprobleme charakterisiert. Eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin zeigt ein verbessertes Ansprechen und Gesamtüberleben, eine Verbesserung der Symptomkontrolle konnte gegenüber Chemotherapie jedoch nicht nachgewiesen werden. Insbesondere bei Urothelkarzinomen der oberen Harnwege, konnte keine der verfügbaren Therapien bislang eine hinreichende Wirksamkeit zeigen.

Eine Veränderung der FGFR-Rezeptoren stellt eine genetische Variante im Urothelkarzinom dar, die im fortgeschrittenen Stadium bei ca. 15-20% der Patienten auftritt. Obwohl der FGFR-Signalweg sich als empfängliche Zielstruktur für die Anti-Tumorbehandlung erwiesen hat, gab es bislang keine zielgerichtete Therapie gegen FGFR im Urothelkarzinom.

Mit Erdafitinib steht nun erstmals eine dezidierte Therapie für Patienten mit FGFR-Veränderungen zur Verfügung. Erdafitinib ist ein hoch selektiver und potenter Tyrosinkinase-Inhibitor für alle FGFR-Rezeptoren (1-4). Durch Bindung an die Kinase-Domäne der FGFR-Rezeptoren blockiert Erdafitinib die Bindung von Adenosintriphosphat (ATP) und Substraten und verhindert damit die enzymatische Aktivität der Rezeptoren. So ist Erdafitinib in der Lage, aberrant erhöhte Aktivierung dieser Rezeptoren aufgrund einer Bandbreite von genetischen Ursachen wie Genamplifikationen, Überexpressionen, Fusionen, alternativen Splicevarianten oder aktivierenden Punktmutationen zu unterdrücken (15, 28, 29). Durch eine genetische Testung der Tumorzellen können die Patienten identifiziert werden, deren Tumor höchstwahrscheinlich vom aberrant aktivierten FGFR-Signalweg profitiert und dessen Wachstum durch Erdafitinib gestört werden kann. Bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom mit Aberrationen im FGFR zeigt sich ein in dieser Therapiesituation bislang unerreichtes Ansprechen von 45,6%, welches sich in eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Standardchemotherapie übersetzt. Zudem kann eine verbesserte Symptomkontrolle erreicht werden, welche mit einer Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.

Hervorzuheben ist weiterhin die auffallend gute Wirksamkeit in der Subgruppe der Patienten mit Urothelkarzinomen der oberen Harnwege. Diese Patientengruppe zeichnet sich historisch durch eine sehr schlechte Ansprechrate und ein stark vermindertes medianes Überleben aus.

Eine FGFR-Inhibition im Vergleich zu einer klassischen Monochemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel erreicht hier einen deutlichen Vorteil für die Patienten sowohl in Ansprechrate als auch in der Verlängerung des Überlebens.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Zunächst wird ein Überblick über die Prävalenz und Inzidenz des Urothelkarzinoms nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Edition (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Edition; ICD-10)-Codierung gegeben.

Das Urothelkarzinom umfasst die folgenden ICD-10-Codes:

- Bösartige Neubildung des Nierenbeckens (C65)
- Bösartige Neubildung des Ureters (C66)
- Bösartige Neubildung der Harnblase (C67)
- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68)

Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz für die entsprechende ICD-10-Codierung werden Daten aus der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und aus dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“, der gemeinsam vom ZfKD im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. herausgegeben wird, herangezogen (3). Nach der aktuellen Vollständigkeitschätzung für das Diagnosejahr 2020 erreichen unter 16 Bundesländern 13 Krebsregister bei beiden Geschlechtern einen Erfassungsgrad von über 95%. Ein weiteres Register liegt zwischen 90% und 95%. In den beiden verbleibenden Registern wurde ein Erfassungsgrad von zwischen 80% und 90% erreicht. Die Analysen sind in Fachkreisen anerkannt, gelten als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung und wurden bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (30).

Die dezidierte Ableitung der Zielpopulation von Erdafitinib wird in dem darauffolgenden Schritt anhand verfügbarer Evidenz abgeleitet und Unsicherheiten der Schätzungen werden diskutiert.

Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67)

Angaben zur Prävalenz beziehen sich im „Krebs in Deutschland“ Bericht sowie in der Datenbank des ZfKD lediglich auf die häufigste Lokalisation des Urothelkarzinoms, das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67).

Dargestellt wird die 5-Jahres-Prävalenz für das Berichtsjahr 2019 nach Geschlecht sowie die zugehörigen altersspezifischen Zahlen (Tabelle 3-4). Die 5-Prävalenz bezeichnet hierbei die Anzahl der zum Ende des jeweiligen angegebenen Jahres noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmals erkrankt sind.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in Deutschland für das Jahr 2019 nach Geschlecht und Altersgruppen

Geschlecht	Altersgruppen	Jahr 2019
		5-Jahres-Prävalenz
weiblich	0–44	172
	45–54	686
	55–64	1.958
	65–74	3.158
	75 und älter	6.161
	Gesamt	12.135
männlich	0–44	351
	45–54	1.916
	55–64	6.899
	65–74	10.995
	75 und älter	18.978
	Gesamt	39.139
Gesamt		51.274
Abkürzungen: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision		
Quellen: (31)		

Inzidenz des Urothelkarzinoms (ICD-10 C65-C68)

Angaben zur Inzidenz liegen im „Krebs in Deutschland“ Bericht sowie in der Datenbank des ZfKD gesondert für die nach ICD-10-Codierungen differenzierten Lokalisationen des Urothelkarzinoms vor.

Dargestellt werden die 1-Jahres-Inzidenzen für das Berichtsjahr 2019 gemäß der einzelnen ICD-10-Codierungen (Tabelle 3-5). Zusätzlich werden die Verteilung nach Geschlecht sowie die zugehörigen altersspezifischen Zahlen dargestellt (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Urothelkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2019 nach ICD-10-Codierung und Geschlecht

ICD-10	Männer	Frauen	Gesamt	Anteil
Nierenbecken (C65)	756	527	1.283	6,25%
Harnleiter (C66)	451	254	705	3,44%
Harnblasenkarzinom (C67)	13.222	4.747	17.969	87,58%
sonstige/nicht näher bezeichnet Harnorgane (C68)	386	175	561	2,73%
Gesamt	14.815	5.703	20.518	100%

Abkürzungen: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision
Quellen: (32)

Tabelle 3-6: Inzidenz des Urothelkarzinoms (ICD-10 C65-68) in Deutschland für das Jahr 2019 nach Geschlecht und Altersgruppen

Geschlecht	Altersgruppen	Jahr 2019
weiblich	0-29	5
	30-34	10
	35-39	21
	40-44	34
	45-49	72
	50-54	199
	55-59	313
	60-64	471
	65-69	605
	70-74	652
	75-79	1.104
80-84	1.118	

Geschlecht	Altersgruppen	Jahr 2019
	85 und älter	1.099
	Gesamt	5.703
männlich	0-29	11
	30-34	15
	35-39	36
	40-44	71
	45-49	209
	50-54	461
	55-59	964
	60-64	1.491
	65-69	1.951
	70-74	2.059
	75-79	2.827
	80-84	2.615
	85 und älter	2.105
	Gesamt	14.815
Gesamt		20.518
Abkürzungen: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision Quellen: (33)		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erdafitinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.	199-229	174-202
Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese – wenn möglich – durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben. Zur Quantifizierung der Zielpopulation sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar.

Die Herleitung der Zielpopulation basiert auf Daten des ZfKD und der öffentlichen Landeskrebsregister sowie relevanter Evidenz aus der Literatur und einer durch J&J beauftragten Marktforschungsstudie. Eine Übersicht der Herleitung ist in Abbildung 3-1 dargestellt. Die einzelnen Herleitungsschritte werden im Folgenden erläutert und sind im beiliegenden Berechnungstool dargestellt (34).

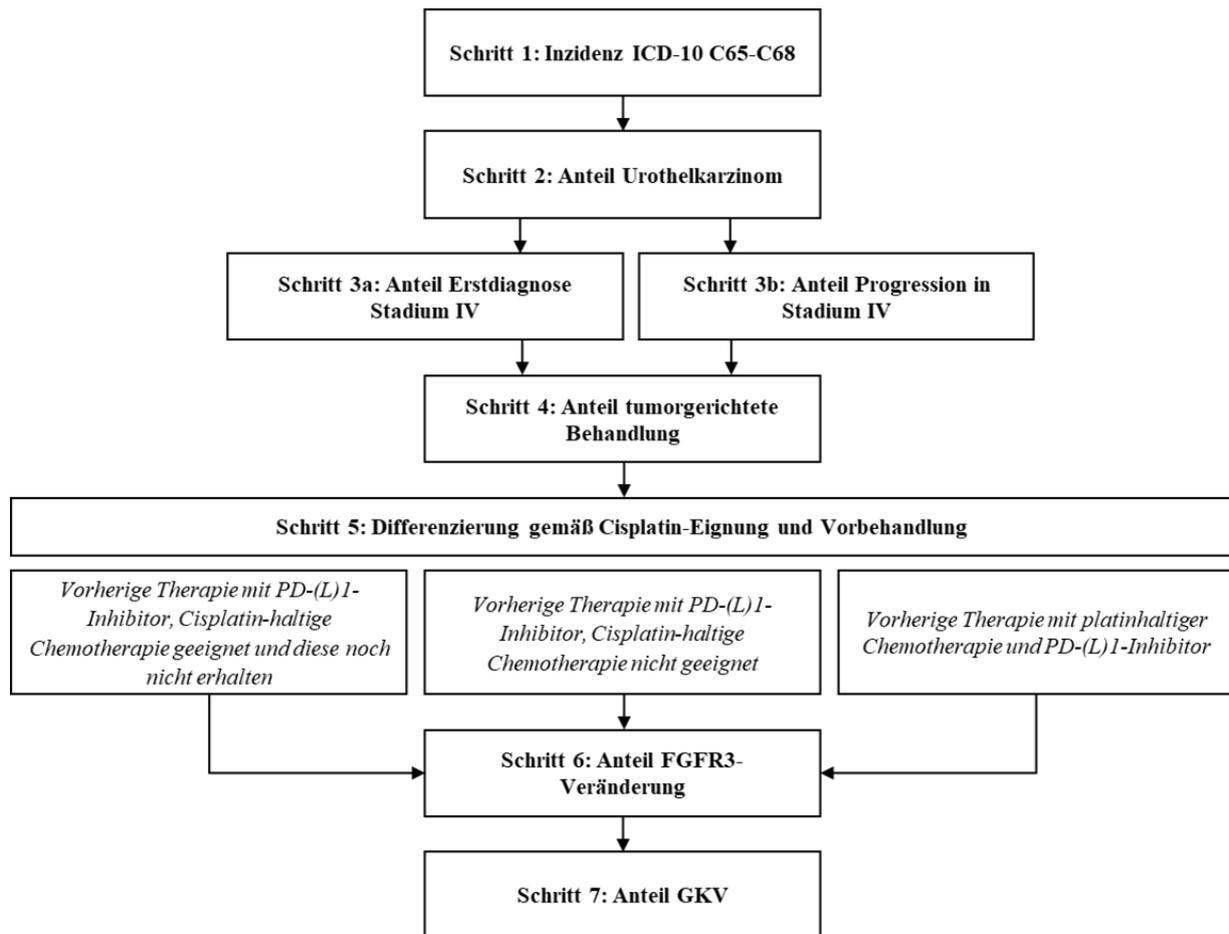


Abbildung 3-1: Herleitung Zielpopulation schematische Darstellung

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68)

Für die Schätzung der Anzahl der Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68) wird die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2025 herangezogen. Diese basiert auf der Inzidenz für das Jahr 2019 und wurde mittels der aus den Inzidenzen der Jahre 2014-2019 errechneten Steigerungsrate fortgeschrieben (siehe Tabelle 3-14) (33). Für das Jahr 2025 werden damit für die ICD-10-Codierung C65 bis C68 **22.246** Neuerkrankungen prognostiziert.

Schritt 2: Anteil Patienten mit Urothelkarzinom

Nicht alle bösartigen Neubildungen des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen Harnorgans haben ihren Ursprung im Urothel. Andere Tumoren der Harnorgane wie das Plattenepithelkarzinom oder das Adenokarzinom kommen selten vor und sind nicht Gegenstand des vorliegenden AWG.

Informationen zum Anteil an Patienten mit Urothelkarzinom können für das Harnblasenkarzinom (C67) den deutschen Landeskrebsregistern entnommen werden. Epidemiologische Zahlen zum Anteil des Urothelkarzinoms innerhalb der malignen Erkrankungen des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66) und sonstiger Harnorgane (C68) sind für Deutschland nicht verfügbar. Da das Harnblasenkarzinom (C67) jedoch innerhalb der ICD-10-Codierung C65 bis C68 mit 87,58% den größten Anteil aufweist (Tabelle 3-5), wird der Anteil der Urothelkarzinome an dieser Lokalisation als Näherung auf die Gesamtheit der Patienten übertragen.

Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome am Harnblasenkarzinom (C67) können den Krebsregistern aus Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Oberfranken und dem Saarland entnommen werden (Tabelle 3-8). Die übrigen Landeskrebsregister, die Angaben zu Tumorphistologie enthalten, beziehen neben der Codierung C67 auch die Codierungen D09.0 (Carcinoma in situ: Harnblase) und bzw. oder D41.4 (Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens: Harnblase) ein und werden daher nicht für die Herleitung berücksichtigt.

Tabelle 3-8: Anteil Urothelkarzinome an Harnblasenkarzinomen (C67)

Krebsregister	Bezugsjahr	Untersuchte Population: Patienten mit Harnblasenkarzinom (C67)	Anteil Urothelkarzinome
Hessen	2020	1.073	92,30%
Mecklenburg-Vorpommern	2019-2021	405	86,00%
Oberfranken	2002-2009	2.409	97,30%
Saarland	2019-2020	568	90,00%
Durchschnittlicher Anteil			94,14%
Quelle: (35-38)			

Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit bösartigen Neubildungen des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65-C68) ergibt sich unter Berücksichtigung des Anteils von 94,14% für das Jahr 2025 eine Anzahl von **20.941** Patienten mit Urothelkarzinom.

Schritt 3: Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Das Urothelkarzinom wird gemäß UICC in unterschiedliche Stadien unterteilt, die sich aus der TNM-Klassifizierung ergeben (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Zielpopulation enthält Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Urothelkarzinom, und umfasst daher ausschließlich das Stadium IV gemäß der 8. Edition der UICC-Stadien (T4b oder M1).

a) Stadium IV bei Erstdiagnose

Informationen zur Stadienverteilung gemäß UICC bei Erstdiagnose lassen sich für das Harnblasenkarzinom (C67) dem Bericht „Krebs in Deutschland“ entnehmen. Epidemiologische Zahlen zur Stadienverteilung innerhalb der malignen Erkrankungen des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66) und sonstiger Harnorgane (C68) sind in Deutschland nicht verfügbar.

Tabelle 3-9: Verteilung UICC-Stadium (8. Edition) bei Erstdiagnose für Harnblasenkarzinom (C67)

UICC-Stadium	Anteil		
	Männer	Frauen	Gewichtet gemäß Geschlechterverteilung
I	42%	29%	38,57%
II	30%	33%	30,79%
III	19%	24%	20,32%
IV	10%	13%	10,79%

Abkürzungen: UICC: Union for International Cancer Control
Quelle: (39)

Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom ergeben sich unter Berücksichtigung des Anteils von 10,79% für das Jahr 2025 **2.260** Neuerkrankungen in Stadium IV.

b) Progression aus den Stadien I-III in Stadium IV

Zusätzlich zu Patienten, die ihre erste Diagnose im Stadium IV erhalten, sind bei der Quantifizierung der Zielpopulation auch Patienten zu berücksichtigen, die zunächst eine Diagnose in Stadium I, II oder III erhielten und sich nach Progression in Stadium IV befinden.

Die Daten des Tumorregisters München enthalten Informationen zum Anteil der Patienten mit Harnblasenkarzinom (C67), die ausgehend von einem Stadium I bis III innerhalb von zehn Jahren nach Diagnose Fernmetastasen erleiden (Tabelle 3-10) (40). Allerdings beziehen sich die Angaben auf die Einteilung gemäß der 7. Edition der UICC-Stadien.

Die Zielpopulation enthält Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Urothelkarzinom, und umfasst daher ausschließlich das Stadium IV gemäß der 8. Edition der UICC-Stadien (T4b oder M1). In der Vorgängerversion der UICC-Stadien, Edition 7, wurden dem Stadium IV zusätzlich T4a und N+ Tumoren zugeordnet, die jedoch als noch operabel gelten und daher nicht Teil des AWG sind. Die Anzahl der Patienten mit Progress in Stadium IV wird daher nur aus dem Anteil der Patienten mit Metastasierung abgeleitet, da eine zusätzliche Berücksichtigung von Patienten mit Lokalrezidiven zu einer Überschätzung führen würde.

Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit Progress (Metastasierung) nach UICC-Stadium (7. Edition) basierend auf den Daten des Tumorregisters München, Bezugszeitraum 1998-2015

UICC-Stadium	Daten Tumorregister		Übertragung auf Zielpopulation	
	Untersuchte Population	Anteil Patienten mit Metastasierung	Anzahl Patienten mit Erstdiagnose	Anzahl Patienten mit Progress in Stadium IV
I	282	5,7%	8.076	460
II	601	10,0%	6.448	645
III	428	22,7%	4.255	966
Gesamt				2.071
Abkürzungen: UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (40)				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom ergibt sich insgesamt für das Jahr 2025 eine Anzahl von **2.071** Patienten mit Progress in das Stadium IV.

Gesamtzahl Patienten mit Stadium IV

Aus den Herleitungsschritten 3a und 3b ergibt sich insgesamt für das Jahr 2025 eine Anzahl von **4.331** Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV.

Schritt 4: Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV, die eine tumorgerichtete Behandlung erhalten

Das Stadium IV stellt im Urothelkarzinom eine palliative Therapiesituation dar, in welcher tumorgerichtete Therapien zur Verringerung der Krankheitslast und der Verlängerung des Gesamtüberlebens eingesetzt werden. Ein Teil der Patienten erhält jedoch im Stadium IV (nach Erstdiagnose oder nach Progression) keine tumorgerichtete Therapie, sondern lediglich eine unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome (Best-Supportive-Care).

Der Anteil der Patienten, welcher eine Behandlung erhält, wird auf Basis von Beobachtungsstudien geschätzt. Hierfür werden Veröffentlichungen nach 2020 berücksichtigt, um die Aktualität der Evidenz sicherzustellen. Daten spezifisch für Deutschland finden sich lediglich in einer multinationalen Studie, welche auf einer Befragung von Ärzten basiert. Zur Herleitung des Anteils der Patienten mit tumorgerichteter Behandlung sind die Ergebnisse dieser Studie jedoch ungeeignet, da die teilnehmenden Ärzte aufgerufen waren, gezielt Daten von Patienten zu dokumentieren, die in Erst- und Zweitlinie eine tumorgerichtete Behandlung erhalten. Daher wird auf Daten aus anderen europäischen Ländern zurückgegriffen, deren Versorgungsrealität mit Deutschland vergleichbar ist. Es wurden 2 Kohortenstudien aus den Niederlanden und aus Dänemark identifiziert, welche jeweils basierend auf nationalen Krebsregistern durchgeführt wurden:

In die niederländische Studie von Richters et al. (41) wurden alle erwachsenen Patienten eingeschlossen, welche zwischen 2018 und 2021 mit einem metastasierten Blasenkarzinom diagnostiziert wurden. Von insgesamt 1.525 eingeschlossenen Patienten erhielten 567 (37,2%) eine tumorgerichtete Behandlung.

In die dänische Studie von Nørgaard et al. (42) wurden alle erwachsenen Patienten eingeschlossen, die zwischen 2015 und 2020 mit neu diagnostiziertem oder progredientem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase registriert wurden. Von insgesamt 1.278 eingeschlossenen Patienten erhielten 651 (51,0%) eine systemische tumorgerichtete Behandlung.

Demnach beträgt der aus der Literatur resultierende Mittelwert für den Anteil an Patienten mit tumorgerichteter Behandlung 44,1%. Hieraus resultiert für das Jahr 2025 eine Anzahl von **1.908** Patienten.

Schritt 5: Differenzierung der Patienten entsprechend Cisplatin-Eignung und Vorbehandlung

Das zugelassene AWG von Erdafitinib umfasst Patienten, die eine vorherige Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben. Aufgrund ihres Einflusses auf die Therapiesequenzierung werden zur Herleitung der Zielpopulation die Kriterien Cisplatin-Eignung und Vorbehandlung berücksichtigt.

Eine sehr aktuelle Informationsquelle zu Therapieentscheidungen im fortgeschrittenen Urothelkarzinom ist eine von J&J beauftragte multinationale Marktforschungsstudie, im Rahmen derer zwischen November 2023 und Januar 2024 Befragungen an Ärzten durchgeführt wurden. Die deutsche Subgruppe der Teilnehmenden umfasst 25 Onkologen und 15 Urologen (43, 44).

Um die aus der Marktforschungsstudie erhaltenen Daten abzugleichen, wurde nach zusätzlicher Literatur gesucht. Als relevanteste Veröffentlichung wurde die multinationale Studie von Milloy et al. identifiziert, die ebenfalls auf einer Befragung von Ärzten zum Therapiealgorithmus basiert. Analog zur Marktforschungsstudie können Daten spezifisch für Deutschland entnommen werden (45).

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt basierend auf beiden Datenquellen unter Bildung einer Spanne. Die zugrundeliegenden Anteile sind Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 zu entnehmen.

Eine Exposition mit einer platinhaltigen Chemotherapie erfolgt bei entsprechender Eignung in der Versorgungsrealität bisher in der Regel im Rahmen der Erstlinienbehandlung. Neben Cisplatin wird in Abhängigkeit der patientenindividuellen Eignung alternativ Carboplatin eingesetzt.

PD-(L)1-Inhibitoren werden für die Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms (Stadium IV) entweder in der Erhaltungstherapie oder Zweitlinienbehandlung nach

platinhaltiger Chemotherapie oder in der Erstlinienbehandlung bei Patienten, für die eine (cis)platinhaltige Therapie nicht geeignet ist, eingesetzt. Neu zugelassen für die Erstlinienbehandlung ist die Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab.

Vorherige Therapie mit PD-(L)1-Inhibitor, cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet und diese noch nicht erhalten

Eine Therapiesequenz, bei der zuerst mit einem PD-(L)1-Inhibitor als Monotherapie und danach mit Cisplatin behandelt wird, ist Off-Label und in der Versorgungsrealität nicht üblich. Bei diesen Patienten kann es sich demnach lediglich um Ausnahmefälle handeln. Die Exposition mit einem PD-(L)1-Inhibitor im Rahmen der Erstlinie kann bei platingeeigneten Patienten zukünftig außerdem über die kürzlich zugelassene Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab erfolgen.

Der Anteil der Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist, beträgt in der Marktforschungsstudie 64,0%. Hiervon erhalten 9,0% eine Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor anstelle einer Therapie mit Cisplatin (43, 44). In der Studie von Milloy et al. beträgt der Anteil der cisplatin-geeigneten Patienten 55,5%, von denen 4,9% eine Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor erhalten (45). Hieraus resultiert für das Jahr 2025 eine Anzahl von **52 bis 110** Patienten.

Vorherige Therapie mit PD-(L)1-Inhibitor, cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet

Bei Patienten, für die eine Chemotherapie mit Cisplatin nicht geeignet ist, werden regelhaft und entsprechend ihrem Zulassungsstatus die PD-(L)1-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab eingesetzt.

Der Anteil der Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, beträgt in der Marktforschungsstudie 36,0%. Hiervon erhalten 45,0% eine Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor (43, 44). In der Studie von Milloy et al. beträgt der Anteil der Patienten, für die Cisplatin ungeeignet ist, 45,5%. Von diesen 45,5% erhalten 16,7% eine Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor (45). Hieraus resultiert für das Jahr 2025 eine Anzahl von **142 bis 309** Patienten.

Vorherige Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor

Nach platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung erfolgt bislang gemäß Zulassungsstatus regelhaft eine Zweitlinientherapie mit den PD-(L)1-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab oder Pembrolizumab. Alternativ kann in Abhängigkeit des Ansprechens bereits im Rahmen der Erstlinienbehandlung eine PD-L1-Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen.

In der Marktforschungsstudie werden die Ergebnisse zum Verschreibungsverhalten in der Erstlinie getrennt dargestellt für Patienten, für die eine Chemotherapie mit Cisplatin geeignet (64,0%) bzw. ungeeignet (36,0%) ist. Daher werden gewichtete Anteile berechnet. Eine

platinhaltige Chemotherapie als Monotherapie in der Erstlinie erhalten insgesamt 23,4%. In der cisplatin-ungeeigneten Gruppe ist der Anteil vermutlich überwiegend auf Patienten zurückzuführen, welche eine Therapie mit Carboplatin erhalten. Der Anteil der Patienten, der nach vorheriger Exposition mit einer platinhaltigen Chemotherapie in der Zweitlinie einen PD-(L)1-Inhibitor erhält, beträgt 45,0%. Aus diesen Anteilen ergibt sich bezogen auf die vorherigen Berechnungsschritte eine Anzahl von 201 Patienten, die nach Erst- und Zweitlinientherapie sowohl eine platinbasierte Chemotherapie als auch einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben. Hinzu kommen Patienten, welche im Rahmen der Erstlinie eine platinhaltige Chemotherapie mit anschließender Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben. Deren gewichteter Anteil beträgt 39,8%. Dies entspricht zusätzlichen 760 Patienten in dieser Zielpopulation. In Summe resultieren basierend auf der Marktforschungsstudie 962 Patienten (43, 44).

In der Studie Milloy et al. wird beim berichteten Anteil der platinhaltigen Chemotherapie in der Erstlinie nicht nach Monotherapie und Kombination mit Erhaltungstherapie unterschieden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie erst 2017 erfolgte. Da die Studie einen Berichtszeitraum von 2017 bis 2021 umfasst, ist ungewiss, inwiefern der Einsatz der Erhaltungstherapie bereits adäquat abgebildet werden konnte. Daher wird bei der Berechnung der Anteile lediglich auf einen Einsatz von platinhaltiger Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitoren als Monotherapie im Rahmen von Erst- und Zweitlinie abgestellt. Hieraus ergeben sich Unsicherheiten, dennoch können die Ergebnisse zum Abgleich mit den auf der Marktforschungsstudie basierend berechneten Anteile herangezogen werden. Der Anteil von platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinie beträgt 82,9%. Der Anteil von PD-(L)1-Inhibitoren in der Zweitlinie beträgt 63,1%. Aus diesen Anteilen ergibt sich bezogen auf die vorherigen Berechnungsschritte eine Anzahl von 998 Patienten die nach Erst- und Zweitlinientherapie sowohl eine platinbasierte Chemotherapie als auch einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben (45).

Insgesamt resultiert für das Jahr 2025 eine Anzahl von **962 bis 998** Patienten.

Tabelle 3-11: Anteil Platin-Eignung und Vorbehandlung (Marktforschungsanalyse)

	Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie <u>geeignet</u> ist	Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie <u>nicht geeignet</u> ist
Populationsgröße	64,0%	36,0%
Erstlinientherapie		
PD-(L)1-Inhibitor	9,0%	45,0%
Platinbasierte Chemotherapie als Monotherapie	31,0%	10,0%
	Gewichteter Anteil: 23,4%	
Platinbasierte Chemotherapie mit PD-(L)1-Inhibitor als Erhaltungstherapie	51,0%	20,0%
	Gewichteter Anteil: 39,8%	

	Patienten, für die eine cisplatin-haltige Chemotherapie <u>geeignet</u> ist	Patienten, für die eine cisplatin-haltige Chemotherapie <u>nicht geeignet</u> ist
Zweitlinientherapie nach Platinbasierter Chemotherapie als Monotherapie		
PD-(L)1-Inhibitor	45,0%	
Abkürzungen: PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1 Quelle: (43, 44)		

Tabelle 3-12: Anteil Platin-Eignung und Vorbehandlung (Milloy et al.)

	Patienten, für die eine cisplatin-haltige Chemotherapie <u>geeignet</u> ist	Patienten, für die eine cisplatin-haltige Chemotherapie <u>nicht geeignet</u> ist
Populationsgröße	55,5%	44,5%
Erstlinientherapie		
PD-(L)1-Inhibitor	4,9%	16,7%
Platinbasierte Chemotherapie (als Monotherapie oder mit Erhaltungstherapie)	82,9%	
Zweitlinientherapie		
PD-(L)1-Inhibitor	63,1%	
Abkürzungen: PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1 Quelle: (45)		

Schritt 6: Anteil Patienten mit FGFR3-Veränderung

Erdafitinib ist ein pan-genotypischer Tyrosinkinase-Inhibitor für den FGF-Rezeptor und zugelassen für Patienten mit genetischen Veränderungen des FGFR3. Der Anteil an FGFR3-Veränderungen unter Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom wird basierend auf den Ergebnissen des molekularen Screenings im Rahmen der zulassungsbegründenden Studie THOR geschätzt. Insgesamt wurden 7.293 Patienten mittels zentraler Labortestung gescreent, von denen 1.212 (16,6%) ein positives Testergebnis aufwiesen (17). Hieraus resultieren übertragen auf die Zielpopulation von Erdafitinib in Deutschland für das Jahr 2025 **199 bis 229** Patienten.

Schritt 7: Anteil Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Abschließend wird der Anteil der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der im vorausgegangenen Schritt erhaltenen Zielpopulation berechnet. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 84,71 Mio. (Stand 30.06.2024) (46) und 74,41 Mio. Versicherten in der GKV im September 2024 (Stand: 02.10.2024) (47) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 87,84%. Übertragen auf die Zielpopulation von Erdafitinib resultieren hieraus für das Jahr 2025 **174 bis 201** Patienten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu soweit möglich eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67)

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2014 bis 2019 ergibt sich für die 5-Jahres-Prävalenz eine Steigerungsrate von 0,26% (Tabelle 3-13). Hieraus ergibt sich für das aktuelle Jahr 2025 eine fortgeschriebene 5-Jahres-Prävalenz von 52.091. Eine Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2025 bis 2029 ist Tabelle 3-13 zu entnehmen.

Tabelle 3-13: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in Deutschland für die Jahre 2014-2019 und Prognose für die Jahre 2025-2030 nach Geschlecht

Jahr	Geschlecht		
	weiblich	männlich	Gesamt
2014	12.344	38.265	50.609
2015	12.123	38.311	50.434
2016	12.149	38.470	50.619
2017	12.044	38.228	50.272
2018	12.010	38.773	50.783
2019	12.135	39.139	51.274
Prognose (Steigerungsrate 0,26%)			
2025	12.328	39.763	52.091
2026	12.361	39.867	52.228
2027	12.393	39.973	52.366
2028	12.426	40.078	52.504
2029	12.459	40.184	52.643
2030	12.469	40.290	52.781
Abkürzungen: ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision Quellen: (31)			

Prognose der Inzidenz des Urothelkarzinoms (ICD-10 C65-C68)

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2014 bis 2019 ergibt sich für die Inzidenz eine Steigerungsrate von 1,36% (Tabelle 3-14). Hieraus ergibt sich für das aktuelle Jahr 2025 eine fortgeschriebene Inzidenz von 22.246. Eine Prognose der Inzidenz für die Jahre 2025 bis 2030 ist Tabelle 3-14 zu entnehmen.

Tabelle 3-14: Inzidenz des Urothelkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2014-2019 und Prognose für die Jahre 2025-2030 nach Geschlecht

Jahr	Geschlecht		
	weiblich	männlich	Gesamt
2014	5.447	13.772	19.219
2015	5.703	14.075	19.778
2016	5.564	13.954	19.518
2017	5.555	14.072	19.627
2018	5.774	15.053	20.827
2019	5.703	14.815	20.518
Prognose (Steigerungsrate 1,36%)			
2025	6.183	16.062	22.246
2026	6.267	16.280	22.547
2027	6.352	16.501	22.853
2028	6.438	16.725	23.163
2029	6.526	16.952	23.478
2030	6.183	17.182	23.796
Quellen: (33)			

Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf den Fallzahlen der Jahre 2014 bis 2019 ergibt sich für die Inzidenz eine Steigerungsrate von 1,36% (Tabelle 3-14). Da die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basierend auf der Inzidenz hergeleitet wird, wird dieselbe Steigerungsrate angewendet. Die Prognose der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 ist Tabelle 3-15 zu entnehmen.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2025 und Prognose für die Jahre 2026-2030

Jahr	Anzahl Patienten GKV-Population
2025	174-201
Prognose basierend auf Steigerungsrate Inzidenz 1,36%	
2026	176-204
2027	179-207
2028	181-209
2029	184-212
2030	186-215

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Erdafitinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die zuvor mindestens eine Therapie-linie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetische Veränderungen des FGFR3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben und die nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind oder diese bereits erhalten haben.	beträchtlich	167-185
	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetische Veränderungen des FGFR3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben und die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben.	nicht belegt	8-16
Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Kapitel 4.2.5.2.3 des Modul 4 beschrieben, beziehen sich die Aussagen zum Zusatznutzen auf erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben **und die nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind oder diese bereits erhalten haben**. Hierbei handelt es sich um eine Teilpopulation des zugelassenen AWG von Erdafitinib. Entsprechend der Berechnungen in Schritt 5 des Kapitels 3.2.4 umfasst diese Teilpopulation einen Anteil zwischen 95,7% und 92,0%. Hieraus resultiert als Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, von 167 bis 185 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.2.1 und des Abschnitts 3.2.2 sowohl medizinische Handbücher und Leitlinien als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die in

Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden AWG werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C65 bis C86 sind öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Die Prognosen der 5-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom und der 1-Jahres Inzidenz für das Urothelkarzinom bis zum Jahr 2030 basieren auf den Daten der Datenbank des ZfKD und des RKI. Zur Quantifizierung der Zielpopulation wurden Daten der öffentlichen Landeskrebsregistern sowie relevanter Evidenz aus der Literatur und einer durch J&J beauftragten Marktforschungsstudie herangezogen. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten in der GKV werden die öffentlich zugänglichen Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. *Bladder cancer*. Lancet. 2009;374(9685):239-49.
2. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C, et al. *Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches*. Arab J Urol. 2016;14(3):183-91.
3. Robert-Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. 2023 [22.10.2024]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.01 – September 2019*. 2019 [22.10.2024]. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.01.pdf.
5. Martini T. *Urothelkarzinom der Harnblase: Diagnostik*. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-14.
6. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, et al. *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update*. Eur Urol. 2023;84(1):49-64.
7. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours*. Eur Urol. 2016;70(1):106-19.
8. Fernández MI, Schultz M. *Urothelkarzinom der Harnblase: Klassifikation*. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, editors. *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-12.

9. European Association of Urology 2024. *EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer*. 2024 [22.10.2024]. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
10. Parker BC, Engels M, Annala M, Zhang W. *Emergence of FGFR family gene fusions as therapeutic targets in a wide spectrum of solid tumours*. *J Pathol*. 2014;232(1):4-15.
11. Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF. *Prevalent expression of fibroblast growth factor (FGF) receptors and FGF2 in human tumor cell lines*. *Int J Cancer*. 1999;81(3):451-8.
12. Dienstmann R, Rodon J, Prat A, Perez-Garcia J, Adamo B, Felip E, et al. *Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors*. *Ann Oncol*. 2014;25(3):552-63.
13. Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC. *Targeting FGFR Signaling in Cancer*. *Clin Cancer Res*. 2015;21(12):2684-94.
14. Katoh M. *Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology*. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16(2):105-22.
15. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. *The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing*. *Clin Cancer Res*. 2016;22(1):259-67.
16. Zhao M, He XL, Teng XD. *Understanding the molecular pathogenesis and prognostics of bladder cancer: an overview*. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(1):92-8.
17. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. *Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1961-71.
18. Ferrer-Mileo L, Rodriguez Hernandez A, Aversa C, Rodriguez-Carunchio L, Ribera I, Trias Puigsureda I, et al. *2398P Are fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) alterations a possible predictive factor for platinum-based chemotherapy and immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma (MUC)?* *Annals of Oncology*. 2023;34:S1220-S1.
19. Lopez-Beltran A, Cookson MS, Guercio BJ, Cheng L. *Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer*. *Bmj*. 2024;384:e076743.
20. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. *Bladder cancer*. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17022.
21. Akhtar M, Al-Bozom IA, Ben Gashir M, Taha NM, Rashid S, Al-Nabet A. *Urothelial Carcinoma In Situ (CIS): New Insights*. *Adv Anat Pathol*. 2019;26(5):313-9.
22. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, Van den Abbeele AD. *Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor*. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):117-22.
23. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. *Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients*. *Urol Int*. 1999;62(2):69-75.
24. Singh P, Rotte A, Golsorkhi AA, Girish S. *Optimizing outcomes and managing adverse events in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a clinical pharmacology perspective*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(6):533-48.
25. Pham H, Torres H, Sharma P. *Mental health implications in bladder cancer patients: A review*. *Urol Oncol*. 2019;37(2):97-107.

26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Note to file. Bladder Cancer. Version 5.2024. October 28, 2024.* 2024 [06.11.2024]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
27. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. *Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer.* N Engl J Med. 2024;390(10):875-88.
28. Perera TPS, Jovcheva E, Mevellec L, Vialard J, De Lange D, Verhulst T, et al. *Discovery and Pharmacological Characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a Functionally Selective Small-Molecule FGFR Family Inhibitor.* Mol Cancer Ther. 2017;16(6):1010-20.
29. Presta M, Chioldelli P, Giacomini A, Rusnati M, Ronca R. *Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach.* Pharmacol Ther. 2017;179:171-87.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor) vom 1. Dezember 2022.* 2022. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5748/2022-12-01_AM-RL-XII_Enfortumab-Vedotin_D-790_BAnz.pdf.
31. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). *Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. 5-Jahres-Prävalenz. Jahre: 2014-2019.* 2022. <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
32. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). *Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Jahr 2019.* 2022. <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
33. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). *Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Jahre: 2014-2019.* 2022. <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
34. Johnson & Johnson. *Herleitung der Zielpopulation für Erdafitinib. Eigene Berechnungen.* 2024.
35. Hessisches Krebsregister. *Krebs in Hessen 2023. Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020.* 2023. <https://hessisches-krebsregister.de/media/krebsbericht2023.pdf>.
36. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. *Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Diagnosejahre 2019-2021.* 2023. <https://www.kkr-mv.de/download/4722/?tmstv=1734519202>.
37. Krebsregister Oberfranken. *Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002-2009 [online].* 2009.
38. Krebsregister Saarland. *Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen. Harnblasenkarzinom (C67). Saarbrücken 2022.* 2022. <https://krebsregister.saarland.de>.
39. Robert-Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2019/2020. Seite 110.* 2023 [22.10.2024]. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.
40. Tumorregister München. *Spezielle Auswertungen C67: Invasives Harnblasenkarzinom. Zeit bis Progression. Seite 59.* 2017 [04.11.2024]. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C67_02_20170208_epiprogram.pdf.

41. Richters A, Robbrecht DGJ, Meijer RP, van der Heijden AG, Kiemeney L, van den Bosch J, et al. *Treatment Patterns and Use of Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients with Metastatic Bladder Cancer in a Dutch Nationwide Cohort*. Eur Urol Open Sci. 2024;59:50-4.
42. Nørgaard M, Mailhac A, Fagerlund K, Strunz-McKendry T, Agerbæk M, Jensen JB. *Treatment patterns, survival, and healthcare utilisation and costs in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer in Denmark 2015–2020*. Acta Oncologica. 2023;62(12):1784-90.
43. Ipsos Healthcare. *Questionnaire for the study 23-077221-01*. 2023.
44. Ipsos Healthcare. *Metastatic Urothelial Cancer - Preferred Treatment Choices*. 23-077221-01. 2024.
45. Milloy N, Kirker M, Unsworth M, Montgomery R, Kluth C, Kearney M, et al. *Real-World Analysis of Treatment Patterns and Platinum-Based Treatment Eligibility of Patients With Metastatic Urothelial Cancer in 5 European Countries*. Clin Genitourin Cancer. 2024;22(1):e136-e47.e1.
46. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2024* [17.12.2024]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
47. Bundesministerium für Gesundheit. *Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - September 2024 . Seite 65*. 2024 [17.11.2024]. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus

anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erdaftinib	Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.	Erdaftinib: kontinuierlich, 1x täglich 2 Tbl. à 4 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapien				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	17,4 Behandlungszyklen à 21 Tage Zyklus 1–17,4, Tag 1: 75 mg/m ² KOF	17,4 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	1
Paclitaxel		17,4 Behandlungszyklen à 21 Tage Zyklus 1–17,4, Tag 1: 175 mg/m ² KOF		1
Vinflunin		17,4 Behandlungszyklen à 21 Tage Zyklus 1–17,4, Tag 1: 320 mg/m ² KOF		1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	13,0 Behandlungszyklen à 28 Tage Zyklus 1–13,0, Tag 1, 8 & 15: 1,25 mg/kg	39,0 (1x am Tag 1, 8 und 15 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)	3
Kombinationstherapien				
<i>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	13,0 Behandlungszyklen à 28 Tage Zyklus 1–13,0, Tag 1: 70 mg/m ² KOF	13,0 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)	1
Gemcitabin		13,0 Behandlungszyklen à 28 Tage Zyklus 1–13,0, Tag 1, 8 & 15: 1.000 mg/m ² KOF	39,0 (1x am Tag 1, 8 und 15 bei 13 Zyklen à 28 Tage)	3
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3); ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-(L)1-Inhibitor: Programmed Cell Death (Ligand)-1-Inhibitor; Tbl.: Tablette; UC: Urothelkarzinom; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1-7)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-17 beinhaltet den Behandlungsmodus, die Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung für das zu bewertende Arzneimittel Erdafitinib sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Wie in Kapitel 3.1.2 dargelegt, lautet die zVT für das folgende Anwendungsgebiet:

- Docetaxel Monotherapie (Paclitaxel Monotherapie)
- Vinflunin Monotherapie
- Enfortumab Vedotin
- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Für die Wirkstoffe wurden die aktuell gültigen Fachinformationen bzw. der im Versorgungsalltag übliche Behandlungsmodus im AWG zugrunde gelegt. Bei allen Therapien handelt es sich um Behandlungen, welche in Zyklen verabreicht werden und von unterschiedlicher Behandlungsdauer je Behandlung sind. Ist für die Wirkstoffe keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen. Basierend auf dieser Annahme kann von einer tendenziellen Überschätzung der Jahrestherapiekosten ausgegangen werden. Nachfolgend wird das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT hinsichtlich der verfügbaren Darreichungsformen und Wirkstärken charakterisiert. Die Angaben beziehen sich nur auf den Regelfall, patientenindividuelle Anpassungen werden nicht einbezogen. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparates werden jeweils die größten verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Kostenberechnung gemäß des Wirtschaftlichkeitsprinzips herangezogen. Sofern verschiedene Wirkstärken oder Packungsgrößen eines Wirkstoffes in Kombination infrage kommen, wurde darauf geachtet, die günstigste Kombination aus den benötigten Wirkstärken eines Herstellers zu wählen.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe

Zu bewertendes Arzneimittel (Erdafitinib)

Die empfohlene Anfangsdosis von Erdafitinib (Balversa®) beträgt gemäß Fachinformation 8 mg (2 Tabletten zu je 4 mg) oral einmal täglich.

Diese Dosis sollte beibehalten und der Serumphosphatspiegel 14 bis 21 Tage nach Behandlungsbeginn bestimmt werden. Die Dosis ist auf 9 mg (3 Tabletten zu je 3 mg) einmal täglich zu erhöhen, wenn der Serumphosphatspiegel $< 9,0$ mg/dl ($< 2,91$ mmol/l) beträgt und keine arzneimittelbedingte Toxizität vorliegt. Die Therapie mit Erdafitinib erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Erdafitinib erfordern (4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Docetaxel, Paclitaxel, Vinflunin, Enfortumab Vedotin, Cisplatin + Gemcitabin)

Docetaxel:

Docetaxel wird mit einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Gabe am Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine intravenöse einstündige Infusion im zugrundeliegenden AWG verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (6).

Paclitaxel:

Paclitaxel wird mit einer Dosierung von 175 mg/m² KOF pro Gabe am Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine dreistündige intravenöse Infusion in der klinischen Praxis im vorliegenden Therapiesetting verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (3).

Vinflunin:

Vinflunin ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung angezeigt. Gemäß Fachinformation wird Vinflunin (Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) in einer Dosierung von 320 mg/m² KOF in einem dreiwöchigen Zyklus als 20-minütige intravenöse Infusion nach Verdünnung angewendet. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (5).

Enfortumab Vedotin:

Enfortumab Vedotin (PADCEV™) wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Enfortumab Vedotin darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Die Dosierung erfolgt dabei in Abhängigkeit des Körpergewichts. Die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/kg (bis zu einer maximalen Dosierung von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg). Sofern unerwünschte Ereignisse auftreten, kann der Fachinformation ein Schema für die Dosisreduzierung entnommen werden (7). Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 39,0 Behandlungstagen pro Jahr.

Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin:

Die Kombinationstherapie Cisplatin mit Gemcitabin wird über 13,0 Behandlungszyklen im Abstand von jeweils 28 Tagen verabreicht. Cisplatin wird in allen Zyklen an Tag 1 verabreicht, mit einer Dosierung von 70 mg/m² KOF. Daraus ergeben sich 13,0 Behandlungstage. Der Kombinationspartner Gemcitabin wird an Tag 1, 8 und 15 mit 1.000 mg/m² KOF gegeben. Insgesamt fallen dadurch 39 Behandlungstage pro Jahr an (1, 2).

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Erdaftinib	Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.	Erdaftinib: kontinuierlich, 1x täglich 2 Tbl. à 4 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Monotherapien			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	17,4 Behandlungszyklen à 21 Tage Zyklus 1–17,4, Tag 1: 75 mg/m ² KOF	17,4 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 17,4 Zyklen á 21 Tage)
Paclitaxel		17,4 Behandlungszyklen à 21 Tage Zyklus 1–17,4, Tag 1: 175 mg/m ² KOF	
Vinflunin		17,4 Behandlungszyklen à 21 Tage Zyklus 1–17,4, Tag 1: 320 mg/m ² KOF	
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	13,0 Behandlungszyklen à 28 Tage Zyklus 1–13, Tag 1, 8 & 15: 1,25 mg/kg	39,0 (1x am Tag 1, 8 und 15 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Kombinationstherapien			
<i>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</i>			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	13,0 Behandlungszyklen à 28 Tage Zyklus 1–13,0, Tag 1: 70 mg/m ² KOF	13,0 (1x am Tag 1 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)
Gemcitabin		13,0 Behandlungszyklen à 28 Tage Zyklus 1–13,0, Tag 1, 8 & 15: 1.000 mg/m ² KOF	39,0 (1x am Tag 1, 8 & 15 je Zyklus bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3); ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-(L)1-Inhibitor: Programmed Cell Death (Ligand)-1-Inhibitor; Tbl.: Tablette; UC: Urothelkarzinom; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1-7)</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis – falls erforderlich als Spanne – an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erdafitinib	Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben	365	Pro Gabe: 2x 4 mg (1x täglich)	2.920 mg (\cong 730 Kapseln)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapien				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor	17,4	Pro Gabe: 75 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 142,5 mg (\cong 1 Durchstechflasche à 160 mg)	2.479,5 mg (\cong 17,4 Durchstechflaschen à 160 mg)
Paclitaxel		17,4	Pro Gabe: 175 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 332,5 mg (\cong 1 Durchstechflasche à 300 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg)	5.785,5 mg (\cong 17,4 Durchstechflaschen à 300 mg und 34,8 Durchstechflaschen à 30 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vinflunin		17,4	Pro Gabe: 320 mg/m ² KOF x 1,9 m ² = 608 mg (≙ 2 Durchstechflaschen à 250 mg und 3 Durchstechflaschen à 50 mg)	10.579,2 mg (≙ 34,8 Durchstechflaschen à 250 mg und 52,2 Durchstechflaschen à 50 mg)
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor	39	Pro Gabe: 1,25 mg/kg x 77 kg = 96,25 mg (≙ 2 Durchstechflaschen à 20 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg) bis maximal 125 mg (bei Patienten ≥ 100 kg)	3.753,8 mg (≙ 78 Durchstechflaschen à 20 mg und 78 Durchstechflaschen à 30 mg)
Kombinationstherapien				
<i>Cisplatin + Gemcitabin</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor	13,0	Pro Gabe: 70 mg/m ² x 1,9 m ² = 133,0 mg (≙ 1 Durchstechflasche mit 100 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg)	1x 133,0 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 1.729,0 mg (≙ 13,0 Durchstechflaschen mit 100 mg und 13,0 Durchstechflaschen mit 50 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Gemcitabin		39,0	Pro Gabe: 1.000 mg/m ² KOF x 1,90 m ² = 1.900,0 mg (≙ 1 Durchstechflasche mit 2.000 mg)	3 x 1.900 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 74.100,0 mg; (≙ 37,05 Durchstechflaschen mit 2.000 mg)
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3); ggf.: gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-(L)1-Inhibitor: Programmed Cell Death-(Ligand)-1-Inhibitor; Tbl.: Tablette; UC: Urothelkarzinom; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quelle: (1-7)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt (8). Das durchschnittliche Körpergewicht ist dort mit 77,0 kg beschrieben. Die durchschnittliche Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,72 m entnommen werden. Daraus errechnet sich mit der DuBois-Formel eine KOF von 1,9 m², die für sämtliche Berechnungen, wo erforderlich, angesetzt wird.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch pro Gabe des zu bewertenden Arzneimittels Erdafitinib und der zVT bestehend aus Docetaxel, Paclitaxel, Vinflunin, Enfortumab Vedotin und Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin wurden – wenn möglich – den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Sofern keine Information zum Behandlungsmodus im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Fachinformation enthalten waren, wurden klinische Studien als Datengrundlage herangezogen, um Information über den Behandlungsmodus beim metastasierten Urothelkarzinom zu erhalten (1-7).

Zu bewertendes Arzneimittel

Erdafitinib

Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben. Die empfohlene Anfangsdosis von Erdafitinib beträgt gemäß Fachinformation 8 mg (dies entspricht 2 Filmtabletten mit jeweils 4 mg Wirkstoff) oral einmal täglich. Diese Dosis sollte beibehalten und der Serumphosphat Spiegel 14 bis 21 Tage nach Behandlungsbeginn bestimmt werden. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Da es sich hierbei um eine kontinuierliche Therapie handelt, liegt demzufolge der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 2.920 mg (4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel

Docetaxel wird in allen 17,4 Zyklen (Zyklusdauer von 21 Tagen) an Tag 1 jeweils in einer Dosis von 75 mg/m² KOF verabreicht (Verabreichung als intravenöse einstündige Infusion im zugrundeliegenden AWG). Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel in Höhe von 2.479,5 mg. Dieser setzt sich aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 142,5 mg pro Verabreichung zusammen (6).

Paclitaxel

Die empfohlene Dosierung für Paclitaxel beträgt 175 mg/m² KOF an Tag 1 des ersten Zyklus (Zyklusdauer von 21 Tagen), der insgesamt 17,4 Zyklen (Verabreichung als dreistündige intravenöse Infusion in der klinischen Praxis im vorliegenden Therapiesetting). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 5.785,5 mg. Dieser setzt sich zusammen aus dem Bedarf eines Standardpatienten in Höhe von 320 mg/m² KOF pro Verabreichung (3).

Vinflunin

Vinflunin ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung angezeigt. Gemäß Fachinformation wird Vinflunin in 17,4 Zyklen am ersten Tag des Zyklus mit einer Dosierung von 320 mg/m² KOF pro Gabe verabreicht (Verabreichung in einem dreiwöchigen Zyklus als 20-minütige intravenöse Infusion nach Verdünnung). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch für einen Standardpatienten in Höhe von 10.579,2 mg (5).

Enfortumab Vedotin

Enfortumab Vedotin (PADCEV™) wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Enfortumab Vedotin darf nicht als

intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Die Dosierung erfolgt dabei in Abhängigkeit des Körpergewichts. Enfortumab Vedotin wird in allen 13,0 Zyklen am 1., 8. und 15. Tag jeweils in einer Dosis von 1,25 mg/kg verabreicht (bis zu einer maximalen Dosierung von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg). Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 39,0 Behandlungstage pro Jahr. Daraus ergibt sich für einen Standardpatienten ein Verbrauch von 96,25 mg pro Gabe, der auf ein Jahr hochgerechnet zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.753,75 mg führt (7).

Cisplatin + Gemcitabin

Die Kombinationstherapie aus Cisplatin + Gemcitabin wird bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Harnblasenkarzinom angewendet. Cisplatin wird für insgesamt 13 Behandlungszyklen à 28 Tage am ersten Behandlungstag in einer Menge in Höhe von 70 mg/m² KOF verabreicht. Daraus ergibt sich für einen Standardpatienten eine Dosis von 133,0 mg pro Gabe. Dementsprechend beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1.729 mg (1). Der Kombinationspartner Gemcitabin wird für insgesamt 13,0 Behandlungszyklen à 28 Tage jeweils am 1., 8. und 15. Behandlungstag in einer Menge von 1.000 mg/m² KOF verabreicht. Pro Gabe ergibt sich daraus ein Verbrauch von 1.900 mg. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 74.100 mg pro Jahr (2).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Erdafitinib	13.201,11 € Balversa® (Janssen-Cilag) 3 mg, 56 Filmtabletten 3 mg, 84 Filmtabletten 4 mg, 28 Filmtabletten 4 mg, 56 Filmtabletten 5 mg, 28 Filmtabletten	12.448,48 € [2,00 ^a ; 750,63 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Docetaxel</i>		
Docetaxel	515,78 € DOCETAXEL (Zentiva) 160 mg/8 ml, N1, 1 Stk.	489,84 € [2,00 ^a ; 23,94 ^b]
<i>Paclitaxel</i>		
Paclitaxel	845,77 € AXITAXEL (AxioNovo GmbH) 6 mg/ml Infusionslösungskonzentrat, 300 mg, N1, 1 Stk.	804,17 € [2,00 € ^a ; 39,60 € ^b]
	94,76 € AXITAXEL (AxioNovo GmbH) 6 mg/ml Infusionslösungskonzentrat, 30 mg, N1, 1 Stk.	88,88 € [2,00 € ^a ; 3,96 € ^b]
<i>Vinflunin</i>		
Vinflunin	385,04 € JAVLOR® (Pierre Fabre Pharma GmbH) 1 Durchstechflasche mit 25 mg/ml 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, N1, 1 Stk.)	362,35 € [2,00 € ^a ; 20,69 € ^b]
	1.869,18 € JAVLOR® (Pierre Fabre Pharma GmbH) 1 Durchstechflasche mit 25 mg/ml 250 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, N1, 1 Stk.)	1.763,72 € [2,00 € ^a ; 103,46 € ^b]
<i>Enfortumab Vedotin</i>		
Enfortumab Vedotin	595,39 € PADCEV™ (Astellas) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg, 1 Stk.	561,05 € [2,00 € ^a ; 32,34 € ^b]
	887,43 € PADCEV™ (Astellas) Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 30 mg, 1 Stk.	836,92 € [2,00 € ^a ; 48,51 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</i>		
Cisplatin	76,59 € CISPLATIN (Accord) 100 mg/100 ml Infusionslösungskonzentrat, 100 mg, N1, 1 Stk.	71,46 € [2,00 € ^a ; 3,10 € ^b]
	47,71 € (CISPLATIN (Accord)) 50 mg/50 ml Infusionslösungskonzentrat, 50 mg, N1, 1 Stk.	43,98 € [2,00 € ^a ; 1,73 € ^b]
Gemcitabin	194,23 € GEMCITABIN (Accord) 2.000 mg/20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2.000 mg, N1, 1 Stk.	183,55 € [2,00 € ^a ; 8,68 € ^b]
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag gemäß Lauer-Taxe Abkürzungen: Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch; Stk.: Stück, z. B.: zum Beispiel		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V i. H. v. 2,00 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.12.2024) (9). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt.

Erdafitinib (Balversa[®]): Der AVP für eine Packung Balversa[®] 3 mg, 56 Stück (2 × 28 Filmtabletten) beträgt 13.201,11 €. Der AVP für eine Packung Balversa[®] 3 mg, 84 Stück (3 × 28 Filmtabletten) beträgt 13.201,11 €. Der AVP für eine Packung Balversa[®] 4 mg, 28 Stück (1 × 28 Filmtabletten) beträgt 13.201,11 €. Der AVP für eine Packung Balversa[®] 4 mg, 56 Stück (2 × 28 Filmtabletten) beträgt 13.201,11 €. Der AVP für eine Packung Balversa[®] 5 mg, 28 Stück (1 × 28 Filmtabletten) beträgt 13.201,11 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V von 2,00 € und des Herstellerabschlags i. H. v. 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V von 750,63 € ergeben sich daraus Kosten i. H. v. 12.448,48 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erdaftinib	Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1x je Zyklus	17,4
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1x je Zyklus	17,4
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1x je Zyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3x je Zyklus	39,0
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^a	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor	Cisplatin: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1x je Zyklus	13,0
		Gemcitabin: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3x je Zyklus	39,0
<p>a: Die übrigen 13,0 Behandlungen mit Gemcitabin sind in der Pauschale zur ambulanten Betreuung mit Cisplatin mitberücksichtigt, wenn Cisplatin am gleichen Tag mit Gemcitabin (Tag 1) gegeben wird. Sofern Cisplatin am Tag 2 nach Gemcitabin verabreicht wird, resultieren daraus 39,0 Behandlungstage mit Gemcitabin, für die eine Infusionspauschale anfällt. In diesem Fall ist weiterhin für die 13,0 Behandlungstage mit Cisplatin eine Pauschale zur ambulanten Betreuung notwendig.</p> <p>Abkürzungen: bzw: beziehungsweise; etc.: et cetera; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1-Inhibitor: Programmed Cell Death-(Ligand)-1-Inhibitor; UC: Urothelkarzinom</p>				

Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Tabelle 3-21 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (10), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Testung auf FGFR3-Mutationen

Biomarkertests sind grundsätzlich für eine bedarfsgerechte Anwendung einer zielgerichteten Therapie oder eines biologischen Produkts eine unerlässliche Voraussetzung. Die Testung auf Mutationen im FGFR3-Gen stellt die Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer zielgerichteten Therapie beim metastasiertem Urothelkarzinom dar (11).

Beim zu bewertenden Arzneimittel Erdafitinib handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie bei Patienten mit FGFR3-Mutationen, vor deren Anwendung eine Testung auf den FGFR3-Mutationsstatus und ein entsprechender positiver Nachweis laut der Fachinformation erfolgen muss (4). Die Testung des Mutationsstatus (somatisch und/oder in der Keimbahn) muss mit einer validierten Testmethode erfolgen: Vor Einleitung der Therapie mit Erdafitinib muss in der vorliegenden Indikation FGFR3-Mutationen im Plasma, Blut, Speichel und/oder Tumorgewebe bestätigt werden. Die Testung des Mutationsstatus kann als Routineuntersuchung vor Beginn jeder Therapie bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer zytostatikahaltigen parentalen Zubereitung: Docetaxel, Paclitaxel, Vinflunin, Enfortumab Vedotin, Cisplatin und Gemcitabin	81,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parentalen Lösung wurde der „Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ mit dem Stand 1. März 2020 entnommen. Hierin wird unter Ziffer 8 festgelegt, dass für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parentalen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig ist (10).

Geben Sie in an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Erdafitinib	Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Cisplatin: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.053,00 €
		Gemcitabin: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1-Inhibitor: Programmed Cell Death-(Ligand)-1-Inhibitor; UC: Urothelkarzinom			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erdafitinib	Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.	162.274,83 €	-	-	162.274,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	8.523,22 €	-	1.409,40 €	9.932,62 €
Paclitaxel		17.085,58 €	-	1.409,40 €	18.494,98 €
Vinflunin		80.292,13 €	-	1.409,40 €	81.701,53 €
Enfortumab Vedotin		109.041,66 €	-	3.159,00 €	112.200,66 €
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin		8.301,25 €	-	4.212,00 €	12.513,25 €
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1-Inhibitor: Programmed Cell Death-(Ligand)-1-Inhibitor; UC: Urothelkarzinom					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patienten wird bei Tabletten der Jahresdurchschnittsverbrauch tablettengenau berechnet, bei parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln wird der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der wirtschaftlichsten Kombination aus Darreichungsform und Wirkstärke ermittelt. Die Berechnungen erfolgen für alle Arzneimittel auf Ebene des Apothekenverkaufspreises (AVP) abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

Erdafitinib:

Basierend auf der Packungsgröße von Balversa® 3 mg, N2, 56 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 162.274,83 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 x 2) multipliziert werden.

Basierend auf der Packungsgröße von Balversa® 3 mg, N2, 84 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 162.274,83 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 x 3) multipliziert werden.

Basierend auf der Packungsgröße von Balversa® 4 mg, N2, 28 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 162.274,83 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365) multipliziert werden.

Basierend auf der Packungsgröße von Balversa® 4 mg, N2, 56 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 162.274,83 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 x 2) multipliziert werden.

Basierend auf der Packungsgröße von Balversa® 5 mg, N2, 28 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 162.274,83 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365) multipliziert werden.

Docetaxel:

Basierend auf der Packungsgröße von Docetaxel 160 mg/8 ml 1 Stück, ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 8.523,22 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) mit dem jährlichen Verbrauch (17,4 Zyklen) multipliziert werden. Außerdem fallen Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 1.409,40 € an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 9.932,62 €.

Paclitaxel:

Basierend auf der Packungsgröße von AXITAXEL 6 mg/ml Infusionslösungskonzentrat, 300 mg, N1, 1 Stk. und PACLITAXEL EVER Pharma 6 mg/ml 30 mg, N1, 1 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 17.085,58 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) mit dem jährlichen Verbrauch (17,4 Zyklen) multipliziert

werden. Außerdem fallen Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 1.409,40 € pro Patienten pro Jahr an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 18.494,98 €.

Vinflunin:

Basierend auf der Packungsgröße von JAVLOR[®], 50 mg, N1, 1 Stk. und JAVLOR[®], 250 mg, N1, 1 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 80.292,13 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) mit dem jährlichen Verbrauch (17 Zyklen) multipliziert werden. Außerdem fallen Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 1.409,40 € pro Patienten pro Jahr an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 81.701,53 €.

Enfortumab Vedotin:

Basierend auf der Packungsgröße von PADCEV[™], 20 mg, N1, 1 Stück und PADCEV[™], 30 mg, N1, 1 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 109.041,66 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) mit dem jährlichen Verbrauch (13 Zyklen) multipliziert werden. Außerdem fallen Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 3.159,00 € pro Jahr an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 112.200,66 €.

Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin:

Basierend auf der Packungsgröße CISPLATIN Accord, 100 mg/100 ml Infusionslösungskonzentrat, 100 mg, N1, 1 Stk., CISPLATIN Neocorp, 1 mg/ml Infusionslösungskonzentrat, 50 mg, N1, 1 Stk. und GEMCITABIN Accord 2.000 mg/20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2.000 mg, N1, 1 Stk., ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von 8.301,25 € pro Patienten, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) mit dem jährlichen Verbrauch (13 Zyklen) multipliziert werden. Außerdem fallen Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 4.212,00 € pro Patienten pro Jahr an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten in Höhe von 12.513,25 € an.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Erdaftinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben (4).

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Erdaftinib sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen:

Prävalenz und Versorgungsanteil

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5, wobei von einer Spannweite von 174-202 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgegangen wird. Grundsätzlich ist Erdaftinib für alle Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich.

Kontraindikationen und Therapieabbrüche gemäß Fachinformation

Erdaftinib ist gemäß Fachinformation in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 sonstigen Bestandteile.
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten (siehe Abschnitt 4.6) (4).

Es gibt keine tragfähigen Informationen, die zu Einschätzung/Quantifizierung der aufgeführten Anteile an der Zielpopulation herangezogen werden können.

Rate an Therapieabbrüchen in der Zielpopulation

In der Zielpopulation, entsprechend der ITT-Population der Studie THOR Kohorte 1, brachen 17 von 135 Patienten (12,59%) die Behandlung mit Erdaftinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, im Kontrollarm waren es 19 von 112 Patienten (16,96%) (vergl. Modul 4, finaler Datenschnitt).

Ambulante und stationäre Versorgung

Erdaftinib kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Aufgrund der oralen Verabreichung von Erdaftinib kann davon ausgegangen werden, dass der größte Anteil der Patienten in der ambulanten Versorgung behandelt wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein genauer Versorgungsanteil ist derzeit noch nicht ermittelbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entstammen den Fachinformationen der genannten Arzneimittel bzw. den klinischen Studien zur Behandlung des metastasierenden Urothelkarzinoms, wenn keine Angaben zur Anwendung in diesem AWG in den Fachinformationen gemacht wurden. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurde der Lauer-Taxe mit Stand 01.12.2024 (9) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte berechnet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Accord Healthcare B.V. Fachinformation. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2023]. 2023.
2. Accord Healthcare B.V. Fachinformation. Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 10/2022]. 2022.
3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 08/2022]. 2022.
4. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Balversa® 3 mg/ 4 mg/ 5 mg Filmtabletten [Stand: 08/2024]. 2024.
5. PIERRE FABRE MEDICAMENT. Fachinformation. Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2024]. 2024.
6. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml [Stand: 11/2023]. 2023.
7. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation. Padcev™ 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 09/2024]. 2024.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung - 2017. 2018 [17.12.2024].
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?_blob=publicationFile.
9. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE®online. Fürth: WEBAPO. Stand: 15.12.2024. 2024 [17.12.2024].
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
10. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 2022 [17.12.2024]. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
11. Deutsche Gesellschaft für Pathologie. Präzisionsmedizin in der onkologischen Versorgung. Kernforderungen für die frühe Nutzenbewertung zur Verbesserung der sachgerechten Patientenversorgung. Stand: 23.05.2022. 2022 [02.12.2024]. https://www.pathologie-dgp.de/media/Dgp/Jahrestagung-2022/220426_Whitepaper_Zielgerichtete_Therapien_final.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung von Balversa Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Balversa soll von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Vor der Einnahme von Balversa muss das Vorliegen einer oder mehrerer bestimmter genetischer FGFR3-Veränderungen durch ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum (IVD) mit entsprechender Zweckbestimmung nachgewiesen worden sein. Ist kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar, soll ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Balversa beträgt 8 mg oral einmal täglich. Diese Dosis sollte beibehalten und der Serumphosphatspiegel 14 bis 21 Tage nach Behandlungsbeginn bestimmt werden. Die Dosis ist auf 9 mg einmal täglich zu erhöhen, wenn der Serumphosphatspiegel < 9,0 mg/dl (< 2,91 mmol/l) beträgt und keine arzneimittelbedingte Toxizität vorliegt. Steigt der Phosphatspiegel auf 9,0 mg/dl oder höher, sind die entsprechenden Dosisanpassungen in Tabelle 3-26 zu beachten. Nach Tag 21 soll der Serumphosphatspiegel nicht mehr als Entscheidungshilfe für eine Auftitration herangezogen werden.

Wenn nach der Einnahme von Balversa zu irgendeinem Zeitpunkt Erbrechen auftritt, sollte die nächste Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Dosis Balversa versäumt wird, kann diese so bald wie möglich nachgeholt werden. Am nächsten Tag soll wieder die normale Tagesdosis Balversa eingenommen werden. Es dürfen keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die versäumte Einnahme auszugleichen.

Dosisreduktion und Behandlung von Nebenwirkungen

Für das empfohlene Dosisreduktionsschema siehe Tabelle 3-25 bis Tabelle 3-29.

Tabelle 3-25: Empfohlenes Dosisreduktionsschema von Balversa

Dosis	1. Dosisreduktion	2. Dosisreduktion	3. Dosisreduktion	4. Dosisreduktion	5. Dosisreduktion
9 mg (z. B. drei Tabletten zu je 3 mg)	8 mg (z. B. zwei Tabletten zu je 4 mg)	6 mg (zwei Tabletten zu je 3 mg)	5 mg (eine Tablette zu 5 mg)	4 mg (eine Tablette zu 4 mg)	Stopp
8 mg (z. B. zwei Tabletten zu je 4 mg)	6 mg (zwei Tabletten zu je 3 mg)	5 mg (eine Tablette zu 5 mg)	4 mg (eine Tablette zu 4 mg)	Stopp	-

Abkürzungen: mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel

Management von Hyperphosphatämie

Hyperphosphatämie ist eine zu erwartende, vorübergehende pharmakodynamische Wirkung von FGFR-Inhibitoren. Die Phosphatkonzentration sollte vor der Einnahme der ersten Dosis bestimmt und dann monatlich überwacht werden. Bei erhöhten Phosphatkonzentrationen bei Patienten, die mit Balversa behandelt werden, sollten die Empfehlungen zur Dosisanpassung in Tabelle 3-26 beachtet werden. Bei anhaltend erhöhten Phosphatkonzentrationen ist ggf. die zusätzliche Anwendung eines kalziumfreien Phosphatbinders (z. B. Sevelamercarbonat) zu erwägen (siehe Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen basierend auf Serumphosphatkonzentrationen während der Behandlung mit Balversa nach der Auftitrierung

Serumphosphatkonzentration	Therapiemanagement
Bei Phosphatkonzentrationen > 5,5 mg/dl ist die Phosphataufnahme auf 600–800 mg/Tag zu beschränken.	
< 6,99 mg/dl (< 2,24 mmol/l)	Balversa in der aktuellen Dosierung fortsetzen.
7,00–8,99 mg/dl (2,25–2,90 mmol/l)	Die Behandlung mit Balversa fortsetzen. Mit der Einnahme von Phosphatbindern zusammen mit einer Mahlzeit beginnen, bis der Phosphatspiegel < 7,00 mg/dl beträgt. Eine Dosisreduktion sollte bei einem anhaltenden Serumphosphatspiegel von $\geq 7,00$ mg/dl über einen Zeitraum von 2 Monaten oder beim Auftreten zusätzlicher unerwünschter Ereignisse oder zusätzlicher Elektrolytdysbalancen im Zusammenhang mit einer anhaltenden Hyperphosphatämie erfolgen.

Serumphosphat-konzentration	Therapiemanagement
9,00–10,00 mg/dl (> 2,91–3,20 mmol/l)	<p>Die Behandlung mit Balversa sollte so lange pausieren, bis der Serumphosphatspiegel wieder auf < 7,00 mg/dl gesunken ist (wöchentliche Kontrolluntersuchungen empfohlen).</p> <p>Mit der Einnahme von Phosphatbindern zusammen mit einer Mahlzeit beginnen, bis der Serumphosphatspiegel wieder < 7,00 mg/dl beträgt.</p> <p>Die Behandlung in der gleichen Dosierung wiederaufnehmen (siehe Tabelle 3-25).</p> <p>Eine Dosisreduktion sollte bei einem anhaltenden Serumphosphatspiegel von $\geq 9,00$ mg/dl über einen Zeitraum von 1 Monat oder beim Auftreten zusätzlicher unerwünschter Ereignisse oder zusätzlicher Elektrolytdysbalancen im Zusammenhang mit einer anhaltenden Hyperphosphatämie erfolgen.</p>
> 10,00 mg/dl (> 3,20 mmol/l)	<p>Die Behandlung mit Balversa sollte so lange pausieren, bis der Serumphosphatspiegel wieder auf < 7,00 mg/dl gesunken ist (wöchentliche Kontrolluntersuchungen empfohlen).</p> <p>Die Behandlung eine Dosisstufe niedriger wiederaufnehmen (siehe Tabelle 3-25).</p> <p>Wenn der Serumphosphatspiegel für mehr als 2 Wochen $\geq 10,00$ mg/dl beträgt, sollte Balversa dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>Medizinische Behandlung der Symptome nach klinischer Notwendigkeit.</p>
Signifikante Veränderung der Nierenfunktion gegenüber dem Ausgangswert oder Hypokalzämie vom Grad 3 aufgrund von Hyperphosphatämie.	<p>Balversa sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p>Medizinische Behandlung nach klinischer Notwendigkeit.</p>
Abkürzungen: dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol	

Behandlung von Augenerkrankungen

Die Behandlung mit Balversa sollte aufgrund der durch Erdafitinib bedingten Toxizität wie in Tabelle 3-27 beschrieben abgesetzt oder geändert werden.

Tabelle 3-27: Empfehlungen für die Behandlung von Augenerkrankungen während der Behandlung mit Balversa

Schweregrad-Einstufung	Therapiemanagement
Grad 1 Asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen oder auffälliger Amsler-Gitter-Test.	<p>Überweisung zur augenärztlichen Untersuchung. Wenn eine augenärztliche Untersuchung nicht innerhalb von 7 Tagen durchgeführt werden kann, Balversa so lange pausieren, bis eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden kann.</p> <p>Wenn bei der augenärztlichen Untersuchung keine Anzeichen einer Augentoxizität festgestellt werden, die Behandlung mit Balversa in der gleichen Dosierung fortsetzen.</p> <p>Wird bei der augenärztlichen Untersuchung eine Keratitis oder eine Netzhautanomalie (z. B. CSR) diagnostiziert, Balversa bis zum Abklingen pausieren. Ist diese gemäß augenärztlicher Untersuchung nach 4 Wochen abgeklungen, die Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis fortsetzen.</p> <p>Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Balversa einen Monat lang alle 1-2 Wochen und danach, falls klinisch angezeigt, auf ein erneutes Auftreten überwachen. Wenn es nicht zu einem erneuten Auftreten kommt, eine erneute Erhöhung der Dosis erwägen.</p>
Grad 2 Mittelschwer; Einschränkung der altersentsprechenden instrumentellen Alltagsaktivitäten (activities of daily living, ADL).	<p>Balversa sofort pausieren und den Patienten zur augenärztlichen Untersuchung überweisen.</p> <p>Wenn keine Anzeichen einer Augentoxizität festgestellt werden, die Balversa-Therapie in der nächstniedrigeren Dosisstufe wiederaufnehmen, sobald diese abgeklungen ist.</p> <p>Nach Abklingen (vollständige Besserung oder Stabilisierung und Symptomfreiheit) innerhalb von 4 Wochen gemäß augenärztlicher Untersuchung Balversa in der nächstniedrigeren Dosisstufe wiederaufnehmen.</p> <p>Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Balversa einen Monat lang alle 1-2 Wochen und danach, falls klinisch angezeigt, auf ein erneutes Auftreten überwachen.</p>
Grad 3 Schwer oder klinisch relevant, aber nicht unmittelbar sehbehindernd; Einschränkung der Selbstfürsorge-Alltagsaktivitäten.	<p>Balversa sofort pausieren und den Patienten zur augenärztlichen Untersuchung überweisen.</p> <p>Nach Abklingen (vollständige Besserung oder Stabilisierung und Symptomfreiheit) innerhalb von 4 Wochen Balversa in einer um 2 Dosisstufen niedrigeren Dosierung wiederaufnehmen.</p> <p>Nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Balversa einen Monat lang alle 1-2 Wochen und danach, falls klinisch angezeigt, auf ein erneutes Auftreten überwachen.</p> <p>Bei einem erneuten Auftreten ist ein dauerhaftes Absetzen von Balversa zu erwägen.</p>
Grad 4 Gefährdung des Sehvermögens; Erblindung (20/200 oder schlechter).	<p>Die Behandlung mit Balversa dauerhaft absetzen.</p> <p>Überwachen bis zum vollständigen Abklingen oder bis zur Stabilisierung.</p>
Abkürzungen: ADL: Alltagsaktivitäten (activities of daily living); CSR: zentrale seröse Retinopathie (central serous retinopathy)	

Veränderungen von Nägeln, Haut und Schleimhaut

Unter Balversa wurden Veränderungen der Nägel, der Haut und der Schleimhaut beobachtet. Die Behandlung mit Balversa sollte aufgrund der durch Erdafitinib bedingten Toxizität, wie in Tabelle 3-28 beschrieben, abgesetzt oder geändert werden.

Tabelle 3-28: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen an Nägeln, Haut und Schleimhäuten während der Behandlung mit Balversa

Schweregrad der Nebenwirkung	Balversa Therapiemanagement
Nagelerkrankung	
Grad 1	Balversa in der aktuellen Dosierung fortsetzen.
Grad 2	Balversa pausieren, nach 1-2 Wochen eine erneute Beurteilung durchführen. Wenn das Ereignis erstmalig auftritt und sich innerhalb von 2 Wochen auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, mit der gleichen Dosis erneut beginnen. Bei rezidivierenden Ereignissen oder wenn es länger als 2 Wochen dauert, bis sich das Ereignis auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, mit der nächstniedrigeren Dosis beginnen.
Grad 3	Balversa pausieren, nach 1-2 Wochen eine erneute Beurteilung durchführen. Wenn sich das Ereignis auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, mit der nächstniedrigeren Dosis beginnen.
Grad 4	Die Behandlung mit Balversa absetzen.
Trockene Haut und Hauttoxizität	
Grad 1	Balversa in der aktuellen Dosierung fortsetzen.
Grad 2	Balversa in der aktuellen Dosierung fortsetzen.
Grad 3	Balversa (für bis zu 28 Tage) pausieren, den klinischen Zustand wöchentlich neu beurteilen. Wenn sich das Ereignis auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, mit der nächstniedrigeren Dosis beginnen.
Grad 4	Die Behandlung mit Balversa absetzen.
Orale Mukositis	
Grad 1	Balversa in der aktuellen Dosierung fortsetzen.
Grad 2	Balversa pausieren, wenn der Patient andere mit Erdafitinib im Zusammenhang stehende Nebenwirkungen vom Grad 2 hat. Balversa pausieren, wenn der Patient länger als eine Woche eine Behandlung seiner Symptome erhält. Wenn Balversa pausiert wird, sollte der klinische Zustand nach 1-2 Wochen erneut beurteilt werden. Wenn die Toxizität erstmalig auftritt und sich innerhalb von 2 Wochen auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückbildet, die Behandlung mit der gleichen Dosis wiederaufnehmen. Bei wiederkehrenden Ereignissen oder wenn es länger als 2 Wochen dauert, bis sich das Ereignis auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, mit der nächstniedrigeren Dosis beginnen.
Grad 3	Balversa pausieren, nach 1-2 Wochen den klinischen Zustand erneut beurteilen. Wenn sich das Ereignis auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, mit der nächstniedrigeren Dosis beginnen.
Grad 4	Die Behandlung mit Balversa absetzen.

Schweregrad der Nebenwirkung	Balversa <i>Therapiemanagement</i>
Mundtrockenheit	
Grad 1	Balversa in der aktuellen Dosierung fortsetzen.
Grad 2	Balversa in der aktuellen Dosierung fortsetzen.
Grad 3	Balversa (für bis zu 28 Tage) pausieren, den klinischen Zustand wöchentlich neu beurteilen. Wenn sich das Ereignis auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, mit der nächstniedrigeren Dosis beginnen.

Tabelle 3-29: Empfohlene Dosisanpassungen bei weiteren Nebenwirkungen während der Behandlung mit Balversa

Weitere Nebenwirkungen ^a	
Grad 3	Balversa so lange pausieren, bis sich die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet hat; Balversa kann dann mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.
Grad 4	Die Behandlung dauerhaft absetzen.
a: Dosisanpassungen abgestuft gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v5.0)	

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf Analysen der Populationspharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Balversa bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte eine Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Balversa bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine spezifische Dosisanpassung als erforderlich erachtet. Für Patienten, die älter als 85 Jahre sind, liegen nur begrenzte Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des Urothelkarzinoms keinen relevanten Nutzen von Erdafitinib bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Balversa ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollen im Ganzen mit oder ohne eine Mahlzeit jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Der Verzehr von Grapefruit oder Bitterorangen (Sevilla-Orangen) soll während der Behandlung mit Balversa aufgrund der starken CYP3A4-Hemmung vermieden werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenerkrankungen

Vor Beginn der Behandlung mit Balversa sollte eine grundlegende augenärztliche Untersuchung einschließlich Amsler-Gitter-Test, Fundoskopie, Beurteilung der Sehschärfe und, falls verfügbar, optischer Kohärenztomographie (*optical coherence tomography*, OCT) durchgeführt werden.

Balversa kann Augenerkrankungen verursachen, einschließlich einer zentralen serösen Retinopathie (*central serous retinopathy*, CSR) – ein Überbegriff, der die Abhebung des retinalen Pigmentepithels (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED) einschließt –, die zu Gesichtsfeldausfällen führen kann. Die Gesamtinzidenz einer zentralen serösen Retinopathie war bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren höher (33,3%) als bei Patienten < 65 Jahren (28,8%). Eine RPED wurde häufiger bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (6,3%) im Vergleich zu Patienten < 65 Jahren (2,1%) berichtet. Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, sowie bei Patienten mit klinisch relevanten Augenerkrankungen wie Erkrankungen der Netzhaut, so unter anderem zentrale seröse Retinopathie, Makuladegeneration oder Netzhautdegeneration, diabetische Retinopathie und vorangegangene Netzhautablösung, wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen.

Symptome eines trockenen Auges traten bei 16,7% der Patienten während der Behandlung mit Balversa auf und waren bei 0,3% der Patienten vom Grad 3 oder 4. Alle Patienten sollten eine Prophylaxe oder Behandlung gegen Augentrockenheit mit okulären Demulzenzien (z. B. künstliche Tränenersatzmittel, feuchtigkeitsspendende oder benetzende Augengele oder -salben) erhalten, und zwar mindestens alle 2 Stunden während der Wachzeiten. Ein schwerwiegendes behandlungsbedingtes trockenes Auge sollte augenärztlich abgeklärt werden.

Während der ersten 4 Behandlungsmonate monatlich und danach alle 3 Monate ist eine augenärztliche Untersuchung einschließlich Amsler-Gitter-Test durchzuführen, sowie jederzeit unverzüglich bei Visusveränderungen. Wenn eine Auffälligkeit festgestellt wird, sind die Behandlungsempfehlungen in Tabelle 3-27 zu befolgen. Die augenärztliche Untersuchung sollte eine Beurteilung der Sehschärfe, eine Spaltlampenuntersuchung, eine Fundoskopie und eine optische Kohärenztomographie umfassen. Eine engmaschige Überwachung einschließlich

klinischer ophthalmologischer Untersuchungen sollte bei Patienten durchgeführt werden, die Balversa nach einem unerwünschten Ereignis am Auge erneut einnehmen.

Bei Auftreten einer CSR soll Balversa pausiert werden. Sofern keine Besserung innerhalb von 4 Wochen eintritt oder wenn das Ereignis von Grad 4 ist, soll Balversa endgültig abgesetzt werden. Bei Nebenwirkungen am Auge sind die Empfehlungen zur Dosisanpassung zu beachten.

Hyperphosphatämie

Balversa kann eine Hyperphosphatämie verursachen. Eine anhaltende Hyperphosphatämie kann zu einer Weichteilmineralisierung, kutaner Kalzinose, nichturämischer Kalziphylaxie, Hypokalzämie, Anämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Muskelkrämpfen, Krampfanfällen, QT-Intervallverlängerung und Arrhythmien führen. Hyperphosphatämie wurde früh während der Behandlung mit Balversa berichtet, wobei die meisten Ereignisse innerhalb der ersten 3–4 Monate und Ereignisse von Grad 3 innerhalb des ersten Monats auftraten.

Während der gesamten Behandlung sind die Patienten auf eine Hyperphosphatämie zu überwachen. Die Phosphatzufuhr über die Nahrung (600–800 mg täglich) soll eingeschränkt werden und die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die den Serumphosphatspiegel erhöhen können, soll bei Serumphosphatspiegeln $\geq 5,5$ mg/dl vermieden werden. Eine Supplementierung mit Vitamin D bei Patienten, die Erdafitinib erhalten, wird nicht empfohlen, da sie möglicherweise zu erhöhten Serumphosphat- und Kalziumspiegeln beiträgt.

Wenn der Serumphosphatspiegel über 7,0 mg/dl liegt, ist die Anwendung eines oralen Phosphatbinders zu erwägen, bis der Serumphosphatspiegel auf $< 7,0$ mg/dl gesunken ist. Je nach Dauer und Schweregrad der Hyperphosphatämie ist ein Pausieren der Behandlung, eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen von Balversa gemäß Tabelle 3-26 in Betracht zu ziehen.

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Balversa zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes auslösen können, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Ibutilid), Makrolid-Antibiotika, SSRI (z. B. Citalopram, Escitalopram), Methadon, Moxifloxacin und Antipsychotika (z. B. Haloperidol und Thioridazin).

Hypophosphatämie

Während der Behandlung mit Balversa kann eine Hypophosphatämie auftreten. Der Serumphosphatspiegel sollte während der Behandlung mit Balversa und in den Behandlungspausen überwacht werden. Wenn der Serumphosphatspiegel unter den Normwert fällt, sollten eine phosphatsenkende Therapie und (falls zutreffend) eine phosphatbeschränkende Diät abgesetzt werden. Eine schwere Hypophosphatämie kann mit Verwirrtheit, Krampfanfällen, fokalen neurologischen Befunden, Herzinsuffizienz, respiratorische

Insuffizienz, Muskelschwäche, Rhabdomyolyse und hämolytischer Anämie einhergehen. Hypophosphatämiereaktionen von Grad 3-4 traten bei 1,0% der Patienten auf.

Nagelerkrankungen

Nagelerkrankungen einschließlich Onycholyse, Nagelverfärbung und Paronychie können unter Behandlung mit Balversa sehr häufig auftreten.

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Nageltoxizitäten überwacht werden. Patienten sollten über vorbeugende Maßnahmen wie gute Hygienepraktiken und rezeptfreie Nagelverstärker aufgeklärt und auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Die Behandlung mit Balversa sollte in Abhängigkeit von einer Erdafitinib-bedingten Toxizität, wie in Tabelle 3-28 beschrieben, abgesetzt oder angepasst werden.

Hauterkrankungen

Hauterkrankungen, darunter trockene Haut, palmar-plantares Erythrodisästhesie-Syndrom (PPES), Alopezie und Pruritus können unter Behandlung mit Balversa sehr häufig auftreten. Patienten sollen überwacht werden und supportive Maßnahmen einhalten, wie z. B. Vermeidung von unnötiger Sonnenexposition und übermäßiger Anwendung von Seife und Bädern. Patienten sollten regelmäßig Feuchtigkeitscremes anwenden und parfümierte Produkte meiden. Die Behandlung mit Balversa sollte in Abhängigkeit von einer Erdafitinib-bedingten Toxizität, wie in Tabelle 3-28 beschrieben, abgesetzt oder angepasst werden.

Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Wegen des potenziellen Risikos phototoxischer Reaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Balversa ist bei Sonnenexposition Vorsicht geboten, indem schützende Kleidung getragen und/oder Sonnenschutzmittel aufgetragen wird.

Schleimhauterkrankungen

Stomatitis und Mundtrockenheit können unter Behandlung mit Balversa sehr häufig auftreten. Patienten sollen angehalten werden, bei einer Verschlimmerung der Symptome ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Patienten sollen überwacht werden und supportive Maßnahmen einhalten, z. B. gute Mundhygiene, 3- bis 4-mal täglicher Gebrauch von Natron-Mundspülungen je nach Bedarf und Vermeiden von scharfen und/oder säurehaltigen Speisen. Die Behandlung mit Balversa sollte in Abhängigkeit von einer Erdafitinib-bedingten Toxizität, wie in Tabelle 3-28 beschrieben, abgesetzt oder angepasst werden.

Laboruntersuchungen

Bei Patienten, die Balversa erhalten, wurden erhöhte Kreatininwerte, Hyponatriämie, Transaminasenerhöhungen und Anämie gemeldet. Ein großes Blutbild und Untersuchungen der Serumanalyse sollen während der Behandlung mit Balversa regelmäßig durchgeführt werden, um diese Veränderungen zu überwachen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Basierend auf dem Wirkmechanismus und den Ergebnissen aus tierexperimentellen Reproduktionsstudien ist Erdafitinib embryotoxisch und teratogen. Schwangere Frauen sollten auf das potenzielle Risiko für den Fetus hingewiesen werden. Gebärfähige Frauen sollten darauf hingewiesen werden, vor und während der Behandlung sowie für 1 Monat nach der letzten Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Dosis von Balversa eine zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. Kondom) anzuwenden und kein Sperma zu spenden oder zu konservieren.

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, vor der Einnahme von Balversa einen Schwangerschaftstest mit hoher Sensitivität durchzuführen.

Kombination mit starken oder moderaten CYP2C9- oder CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Balversa mit moderaten CYP2C9- oder starken CYP3A4-Inhibitoren erfordert eine Dosisanpassung.

Kombination mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Balversa mit starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Balversa mit moderaten CYP3A4-Induktoren erfordert eine Dosisanpassung.

Kombination mit hormonellen Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Balversa kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 1 Monat nach der letzten Einnahme von Balversa ein alternatives Kontrazeptivum, das nicht durch Enzyminduktoren beeinflusst wird (z. B. nicht-hormonelles Intrauterinpressar), oder eine zusätzliche nicht-hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondom) zu verwenden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Balversa******Moderate CYP2C9- oder starke CYP3A4-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP2C9- oder starken CYP3A4-Inhibitor erhöht die Erdafitinib-Exposition und kann zu einer erhöhten arzneimittelbedingten Toxizität führen. Die mittlere Ratio (90%-Konfidenzintervall (KI) der C_{max} und der AUC_{∞} unter Erdafitinib betragen 121% (99,9; 147) bzw. 148% (120; 182) bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol, einem moderaten CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor, im Vergleich zu Erdafitinib allein. Die C_{max} von Erdafitinib betrug 105% (90%-KI: 86,7; 127) und die AUC_{∞}

betrug 134% (90%-KI: 109; 164) bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor und P-gp-Inhibitor, im Vergleich zu Erdafitinib allein. Es sollten alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden, die kein oder nur ein geringes Enzymhemmungspotenzial aufweisen. Wenn Balversa gleichzeitig mit einem moderaten CYP2C9- oder starken CYP3A4-Inhibitor (wie Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Fluconazol, Miconazol, Ceritinib, Clarithromycin, Telithromycin, Elvitegravir, Ritonavir, Paritaprevir, Saquinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Tipranavir, Lopinavir, Amiodaron, Piperin) angewendet wird, ist die Dosis von Balversa, je nach Verträglichkeit, auf die nächstniedrigere Dosis zu reduzieren. Wenn der moderate CYP2C9- oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, kann die Balversa-Dosis entsprechend der Verträglichkeit angepasst werden.

Der Verzehr von Grapefruit oder Bitterorangen (Sevilla-Orangen) soll während der Behandlung mit Balversa aufgrund der starken CYP3A4-Hemmung vermieden werden.

Starke oder moderate CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit Carbamazepin, einem starken CYP3A4- und schwachen CYP2C9-Induktor, führt zu einer verminderten Erdafitinib-Exposition. Die mittlere Ratio der C_{\max} und der AUC_{∞} unter Erdafitinib betragen 65,4% (90%-KI: 60,8; 70,5) und 37,7% (90%-KI: 35,4; 40,2) bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin, im Vergleich zu Erdafitinib allein. Die gleichzeitige Anwendung von Balversa mit starken CYP3A4-Induktoren (wie Apalutamid, Enzalutamid, Lumacaftor, Ivosidenib, Mitotan, Rifapentin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) ist zu vermeiden. Wenn Balversa gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Induktor (wie Dabrafenib, Bosentan, Cenobamat, Elagolix, Efavirenz, Etravirin, Lorlatinib, Mitapivat, Modafinil, Pexidartinib, Phenobarbital, Primidon, Repotrectinib, Rifabutin, Sotorasib, Telotristatethyl) angewendet wird, soll die Dosis vorsichtig um 1 bis 2 mg erhöht und schrittweise alle 2 bis 3 Wochen auf Grundlage der klinischen Überwachung von Nebenwirkungen angepasst werden, wobei 9 mg nicht überschritten werden dürfen. Wenn der moderate CYP3A4-Induktor abgesetzt wird, kann die Balversa-Dosis entsprechend der Verträglichkeit angepasst werden.

Wirkung von Balversa auf andere Arzneimittel

Wichtige CYP-Isoform-Substrate (einschließlich hormoneller Kontrazeptiva)

Die mittlere Ratio der C_{\max} und der AUC_{∞} unter Midazolam (einem empfindlichen CYP3A4-Substrat) betragen 86,3% (90%-KI: 73,5; 101) und 82,1% (90%-KI: 70,8; 95,2) bei gleichzeitiger Anwendung mit Erdafitinib, im Vergleich zu Midazolam allein. Erdafitinib hat keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die PK von Midazolam. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die CYP3A4-Induktion nach Anwendung von Balversa allein oder nach gleichzeitiger Anwendung anderer CYP3A4-Induktoren zusammen mit Balversa die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva herabsetzen kann. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis zu 1 Monat nach der letzten Einnahme von Balversa ein alternatives Kontrazeptivum, das nicht durch Enzyminduktoren beeinflusst wird (z. B. nicht-hormonelles Intrauterinpressar), oder eine zusätzliche nicht-hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondom) zu verwenden.

P-Glykoprotein (P-gp)-Substrate

Erdaftinib ist ein Inhibitor von P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Balversa mit P-gp-Substraten kann deren systemische Exposition erhöhen. Orale P-gp-Substrate mit engem therapeutischem Index (wie Colchicin, Digoxin, Dabigatran und Apixaban) sollen mindestens 6 Stunden vor oder nach Erdaftinib angewendet werden, um das Potenzial für Wechselwirkungen zu minimieren.

Substrate für den organischen Kationentransporter 2 (Organic cation transporter 2, OCT2)

Die mittlere Ratio der C_{\max} und der AUC_{∞} unter Metformin (einem sensitiven OCT2-Substrat) betragen 109% (90%-KI: 90,3; 131) und 114% (90%-KI: 93,2; 139) bei gleichzeitiger Anwendung mit Erdaftinib, im Vergleich zu Metformin allein. Erdaftinib hat keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die PK von Metformin.

Arzneimittel, die den Serumphosphatspiegel verändern können

Bei Patienten, die mit Balversa behandelt werden, sollten Arzneimittel, die den Serumphosphatspiegel verändern können, bis zur Bestimmung des Serumphosphatspiegels 14 bis 21 Tage nach Behandlungsbeginn vermieden werden, da sie die Entscheidung über die Auftitration beeinflussen können.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Erdaftinib kann aufgrund seines Wirkmechanismus und basierend auf Ergebnissen aus tierexperimentellen Reproduktionsstudien den Fetus schädigen, wenn es von Schwangeren eingenommen wird. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollen darauf hingewiesen werden, vor und während der Behandlung sowie für 1 Monat nach der letzten Einnahme von Balversa eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten sollten beraten werden, während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Einnahme von Balversa eine zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. Kondom) anzuwenden und kein Sperma zu spenden oder zu konservieren.

Die gleichzeitige Anwendung von Balversa kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Einnahme von Balversa ein alternatives Kontrazeptivum, das nicht durch Enzyminduktoren beeinflusst wird (z. B. nicht-hormonelles Intrauterinpressar), oder eine zusätzliche nicht-hormonelle Verhütungsmethode (z. B. Kondom) zu verwenden.

Schwangerschaftstests

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn von Balversa einen Schwangerschaftstest mit hoher Sensitivität durchzuführen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Einnahme von Erdafitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Aufgrund des Wirkmechanismus von Erdafitinib und basierend auf Ergebnissen aus tierexperimentellen Reproduktionsstudien darf Balversa während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Erdafitinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Wenn Balversa während der Schwangerschaft eingenommen wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Balversa schwanger wird, muss die Patientin auf die mögliche Gefahr für den Fetus hingewiesen und über die klinischen und therapeutischen Möglichkeiten beraten werden. Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn sie während der Behandlung mit Balversa schwanger werden oder der Verdacht auf eine Schwangerschaft während der Behandlung und bis zu 1 Monat nach Therapieende besteht.

Stillzeit

Es liegen keine Daten vor, ob Erdafitinib in die Muttermilch übergeht oder sich auf das gestillte Kind oder die Milchbildung auswirkt.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Einnahme von Balversa unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Erdafitinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Gezielte tierexperimentelle Fertilitätsstudien zu Erdafitinib wurden nicht durchgeführt. Basierend auf der vorläufigen Beurteilung der Fertilität in allgemeinen tierexperimentellen Studien und der Pharmakologie von Erdafitinib kann eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität nicht ausgeschlossen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Balversa hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Behandlung mit FGFR-Inhibitoren sowie mit Balversa wurden Augenerkrankungen, einschließlich zentraler seröser Retinopathie und Keratitis, festgestellt. Treten bei Patienten behandlungsbedingte Symptome auf, die das Sehvermögen beeinträchtigen, so wird empfohlen, dass sie bis zum Abklingen der Symptome kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperphosphatämie (78,5%), Diarrhoe (55,5%), Stomatitis (52,8%), Mundtrockenheit (39,9%), verminderter Appetit (31,7%), trockene Haut (28,0%), Anämie (28,2%), Obstipation (27,3%), Dysgeusie (26,3%), palmar-plantares

Erythrodysästhesiesyndrom (PPES) (25,5%), Alopezie (23,2%), erhöhte Alaninaminotransferase (21,7%), Onycholyse (21,7%), Übelkeit (18,6%), erniedrigtes Gewicht (21,7%), erhöhte Aspartataminotransferase (18%), trockenes Auge (16,7%), Nagelverfärbung (15,9%), Erbrechen (13,8%), erhöhte Kreatininwerte im Blut (13,8%), Hyponatriämie (13,4%), Paronychie (12,5%), Nageldystrophie (11,9%), Onychomadesis (11,5%), Epistaxis (10,6%) und Nagelerkrankung (10,2%).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher waren Stomatitis (10,6%), Hyponatriämie (8,8%), palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (7,9%), Onycholyse (4,8%), Diarrhoe (4,0%), Hyperphosphatämie (2,9%), verminderter Appetit (2,5%) und Nageldystrophie (2,5%). Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (*related treatment-emergent adverse events*, TEAEs) von Grad 3 oder 4 (47,6% vs. 43,5%) und therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (14,6% vs. 10,5%) wurden bei Patienten ab 65 Jahren häufiger gemeldet als bei Patienten unter 65 Jahren.

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei 59,7% der Patienten auf. Stomatitis (15,4%), palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (9,6%), Onycholyse (7,3%) und Hyperphosphatämie (5,2%) waren die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten.

Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Behandlung führten, traten bei 19,4% der Patienten auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zu einem Absetzen der Behandlung führten, waren Abhebung des retinalen Pigmentepithels (1,7%) und Stomatitis (1,5%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 479 Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die in klinischen Studien mit Balversa behandelt wurden. Die Patienten wurden mit Balversa in einer Anfangsdosis von 8/9 mg einmal täglich oral behandelt. Die mediane Behandlungsdauer betrug 4,8 Monate (Spanne: 0,1 bis 43,4 Monate).

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-30 geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-30: In klinischen Studien festgestellte Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hyperparathyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperphosphatämie, Hyponatriämie, Appetit vermindert
	Häufig	Hyperkalzämie, Hypophosphatämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Dysgeusie
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Zentrale seröse Retinopathie ^a , trockenes Auge
	Häufig	Ulzerative Keratitis, Keratitis, Konjunktivitis, Xerophthalmia, Blepharitis, Tränensekretion verstärkt
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Vaskuläre Kalzifikation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis
	Häufig	Nasenschleimhaut trocken
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Stomatitis ^b , Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz
	Häufig	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Paronychie, Onycholyse, Onychomadesis, Nageldystrophie, Nagelerkrankung, Nagelverfärbung, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Alopezie, trockene Haut
	Häufig	Onychalgia, Onychoklasie, Nagelfurchung, Hautfissuren, Pruritus, Exfoliation der Haut, Xeroderma, Hyperkeratose, Hautläsion, Ekzem, Ausschlag
	Gelegentlich	Nagelbettblutung, Nagelbeschwerden, Hautatrophie, Palmarerythem, Hauttoxizität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Akute Nierenschädigung, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nierenversagen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	hepatische Zytolyse, Leberfunktion anomal, Hyperbilirubinämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ermüdung
	Gelegentlich	Trockene Schleimhaut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewicht erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht
<p>a: Die zentrale seröse Retinopathie umfasst Netzhautablösung, Glaskörperablösung, Ödem der Retina, Retinopathie, Chorioretinopathie, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Ablösung des makulären retinalen Pigmentepithels, Makulaablösung, seröse Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Netzhautverdickung, Chorioretinitis, seröse Retinopathie, Makulopathie, chorioidale Effusion, Sehen verschwommen, Sehverschlechterung, Sehschärfe vermindert.</p> <p>b: Stomatitis umfasst Mundulzeration.</p>		

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zentrale seröse Retinopathie (Central serous retinopathy, CSR)

Bei 31,5% der Patienten wurde CSR als Nebenwirkung berichtet, wobei die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines Ereignisses jeglichen Grades 51 Tage betrug. Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Sehen verschwommen, Chorioretinopathie, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Sehschärfe vermindert, Sehverschlechterung, Netzhautablösung, Retinopathie und subretinale Flüssigkeit. Eine CSR von Grad 3 oder 4 wurde bei 2,7% der Patienten berichtet. Die meisten Ereignisse einer zentralen serösen Retinopathie traten innerhalb der ersten 90 Tage der Behandlung auf. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die CSR bei 43,0% der Patienten abgeklungen. Bei Patienten mit CSR kam es bei 11,3% zu Dosisunterbrechungen und bei 14,6% zu Dosisreduktionen. 3,3% der Patienten setzten Balversa aus folgenden Gründen ab: Abhebung des retinalen Pigmentepithels (1,7%), Chorioretinopathie (0,6%), Sehschärfe vermindert (0,6%), Makulopathie (0,4%), Sehen verschwommen (0,2%), Sehverschlechterung (0,2%), Netzhautablösung (0,2%) und subretinale Flüssigkeit (0,2%).

Sonstige Augenerkrankungen

Augenerkrankungen (mit Ausnahme der zentralen serösen Retinopathie) wurden bei 36,3% der Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren trockenes Auge (16,7%), Konjunktivitis (9,8%) und Tränensekretion verstärkt (9,2%). Bei 4,8% der Patienten mit Ereignissen kam es zu Dosisreduktionen und bei 6,7% zu Dosisunterbrechungen. 1,3% der Patienten brachen die Behandlung mit Erdafitinib aufgrund von Augenerkrankungen ab. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Augenerkrankungen betrug 53 Tage.

Nagelerkrankungen

Nagelerkrankungen wurden bei 62,6% der Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten Ereignisse umfassten Onycholyse (21,7%), Nagelverfärbung (15,9%), Paronychie (12,5%), Nageldystrophie (11,9%) und Onychomadesis (11,5%). Die Häufigkeit von Nagelerkrankungen nahm nach dem ersten Monat der Exposition zu. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Nagelerkrankung jeglichen Schweregrads betrug 63 Tage.

Erkrankungen der Haut

Erkrankungen der Haut wurden bei 54,5% der Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren trockene Haut (28%) und palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (25,5%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Erkrankung der Haut jeglichen Schweregrads betrug 47 Tage.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 83,9% der Patienten berichtet. Die am häufigsten berichteten Ereignisse waren Diarrhoe (55,5%), Stomatitis (52,8%) und Mundtrockenheit (39,9%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Erkrankung des Gastrointestinaltrakts jeglichen Schweregrads betrug 15 Tage.

Hyperphosphatämie und Weichteilmineralisierung

Erdaftinib kann eine Hyperphosphatämie verursachen. Ein erhöhter Phosphatspiegel ist ein erwartbarer und vorübergehender pharmakodynamischer Effekt. Hyperphosphatämie wurde als unerwünschtes Ereignis bei 78,5% der mit Balversa behandelten Patienten berichtet. Eine Hyperphosphatämie wurde früh während der Behandlung mit Erdaftinib berichtet, wobei Ereignisse vom Grad 1–2 im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 oder 4 Monate und Ereignisse von Grad 3 innerhalb des ersten Monats auftraten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hyperphosphatämie jeglichen Schweregrads betrug 16 Tage. Eine vaskuläre Kalzifikation wurde bei 0,2% der mit Balversa behandelten Patienten beobachtet. Hyperkalzämie und Hyperparathyreoidismus wurden bei 6,1% bzw. 2,9% der mit Balversa behandelten Patienten beobachtet.

Hypophosphatämie

Erdaftinib kann eine Hypophosphatämie verursachen. Eine Hypophosphatämie trat bei 5,6% der Patienten auf. Bei 1,0% der Patienten traten Hypophosphatämieereaktionen von Grad 3-4 auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad 3-Ereignissen betrug 140 Tage. Keines der Ereignisse war schwerwiegend, führte zum Absetzen der Behandlung oder zu einer Dosisreduktion. Eine Dosisunterbrechung erfolgte bei 0,2% der Patienten.

Abnorme Laborbefunde

Abnorme Laborbefunde (mit Ausnahme von Hyperphosphatämie, die gesondert beschrieben ist) traten bei 53,4% der Patienten auf. Die am häufigsten gemeldeten Laboranomalien waren Anämie (28,2% (135 Patienten); mediane Zeit bis zum Auftreten 44 Tage, 38,5% (52/135) abgeklungen), Alaninaminotransferase erhöht (21,7% (104 Patienten); mediane Zeit bis zum Auftreten 41 Tage, 75% (78/104) abgeklungen), Aspartataminotransferase erhöht (18% (86 Patienten); mediane Zeit bis zum Auftreten 37 Tage, 73,3% (63/86) abgeklungen), Kreatinin im Blut erhöht (14,2% (68 Patienten); mediane Zeit bis zum Auftreten 57 Tage, 44,1% (30/68) abgeklungen) und Hyponatriämie (13,4% (64 Patienten); mediane Zeit bis zum Auftreten 55 Tage, 51,6% (33/64) abgeklungen).

Überdosierung

Es ist kein spezifisches Gegenmittel für eine Balversa-Überdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung ist die Einnahme von Balversa zu pausieren und es sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen, bis die klinische Toxizität vermindert oder abgeklungen ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen beziehen sich auf den Annex II des European Public Assessment Reports.

Anforderungen gemäß Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

- Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Anforderungen gemäß Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen):

- Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde im zentralen Zulassungsverfahren kein Annex IV erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus dem Risk-Management-Plan und beziehen sich auf die in Teil V Risk Minimization Measures angegebenen risikominimierenden Maßnahmen und Aktivitäten. Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter, wichtiger potenzieller und fehlender Risiken (siehe Tabelle 3-31).

Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanz-aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Zentrale seröse Retinopathie	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Information/Empfehlungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation:</p> <p>Empfehlung zur Durchführung regelmäßiger augenärztlicher Untersuchungen.</p> <p>Hinweise zur Anwendung bei Patienten mit Augenerkrankungen, einschließlich CSR:</p> <p>Empfehlung zur Durchführung einer ophthalmologischen Grunduntersuchung vor Beginn der Behandlung und zur engmaschigen klinischen Überwachung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sowie bei Patienten, die klinisch bedeutsamen Augenkrankheiten haben.</p> <p>Ratschläge für Patienten mit Augenproblemen und Empfehlungen für deren Behandlung (Gebrauchsinformation).</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten: keine</p>
Hyperphosphatämie	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Information/Empfehlungen in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3 der Fachinformation sowie Abschnitt 2, 3 und 4 der Gebrauchsinformation:</p> <p>Empfehlung zur Überwachung der Phosphatkonzentrationen vor der ersten Dosis und während Behandlung.</p> <p>Hinweise zur Einnahme von Erdafitinib bei Patienten mit erhöhten Phosphatkonzentrationen.</p> <p>Ratschläge für Patienten, die Symptome aufgrund eines hohen Phosphatspiegels entwickeln (d. h. ihren Arzt/medizinisches Fachpersonal sofort zu benachrichtigen) und Empfehlungen für den Umgang mit hohen Phosphatwerten und der Einnahme von Erdafitinib bei Entwicklung hoher Phosphatwerte (Gebrauchsinformation).</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz-aktivitäten</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-aktivitäten: keine</p>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Information/Empfehlungen in den Abschnitten 4.4, 4.5, 4.6 und 5.3 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation:</p> <p>Warnung vor möglichen schädlichen Auswirkungen auf den Fetus bei Einnahme von Erdafitinib während der Schwangerschaft und Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft durch eine hochwirksamer Empfängnisverhütungsmethode.</p> <p>Hinweise zur gleichzeitigen Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva.</p> <p>Empfehlung zur Durchführung eines Schwangerschaftstestes.</p> <p>Die Patienten sollen ihren medizinisches Fachpersonal sofort über eine mögliche oder bestätigte Schwangerschaft vor und während der Behandlung mit Erdafitinib informieren (Gebrauchsinformation).</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine.</p>
Mögliche Toxizität des Arzneimittels aufgrund der Akkumulation von P-Glykoprotein Substraten	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Information/Empfehlungen in den Abschnitten 4.5 und 5.2 der Fachinformation:</p> <p>Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Einnahme von Balversa mit P-gp-Substraten mit engem therapeutischem Index.</p> <p>Hinweise für Patienten.</p> <p>Verschreibungsstatus</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine.</p>
QT-Verlängerung	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Detaillierte Information/Empfehlungen in den Abschnitten 4.4 und 5.3 der Fachinformation:</p> <p>Warnhinweis gleichzeitiger Einnahme von Balversa zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes auslösen können.</p> <p>Verschreibungsstatus.</p> <p>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen:</p> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 sowie 3.4.4 aufgeführten Angaben hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben aus den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden Annex I (Fachinformation, Stand: August 2024) sowie Annex II des European Public Assessment Reports sowie dem aktuellen Risk Management Plan (Version 1.4) entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Balversa® 3 mg/ 4 mg/ 5 mg Filmtabletten [Stand: 08/2024]. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Balversa, Procedure No. EMEA/H/C/006050/0000 vom 27. Juni 2024. 2024.
3. Janssen-Cilag International NV. European Union Risk Management Plan, Balversa, Version 1.4, QPPV sign-off Date 24 Juni 2024 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-32 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Mutationsstatus Bestimmung FGFR3-Status	„Vor der Einnahme von Balversa muss das Vorliegen einer oder mehrerer bestimmter genetischer FGFR3-Veränderungen (siehe Abschnitt 5.1) durch ein CE-gekennzeichnetes <i>In-vitro</i> -Diagnostikum (IVD) mit entsprechender Zweckbestimmung nachgewiesen worden sein. Ist kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar, soll ein alternativer validierter Test verwendet werden.“ (S. 2, Abschnitt 4.2)	ja
2	Blutbildkontrolle (Serumphosphatspiegel)	„Die Phosphatkonzentration sollte vor der Einnahme der ersten Dosis bestimmt und dann monatlich überwacht werden.“ (S. 2, Abschnitt 4.2)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Augenärztliche Untersuchung / ophthalmologische Untersuchung	<p>„Vor Beginn der Behandlung mit Balversa sollte eine grundlegende augenärztliche Untersuchung einschließlich Amsler-Gitter-Test, Fundoskopie, Beurteilung der Sehschärfe und, falls verfügbar, optischer Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) durchgeführt werden.“ (S. 8, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Während der ersten 4 Behandlungsmonate monatlich und danach alle 3 Monate ist eine augenärztliche Untersuchung einschließlich Amsler-Gitter-Test durchzuführen, sowie jederzeit unverzüglich bei Visusveränderungen (siehe Abschnitt 4.2) [...] Die augenärztliche Untersuchung sollte eine Beurteilung der Sehschärfe, eine Spaltlampenuntersuchung, eine Fundoskopie und eine optische Kohärenztomographie umfassen.“ (S. 8, Abschnitt 4.4)</p>	ja
4	Prophylaktische Behandlung der Augen /Ophthalmologische Untersuchung	<p>„Alle Patienten sollten eine Prophylaxe oder Behandlung gegen Augentrockenheit mit okulären Demulzenzien (z. B. künstliche Tränenersatzmittel, feuchtigkeitsspendende oder benetzende Augengele oder -salben) erhalten, und zwar mindestens alle 2 Stunden während der Wachzeiten. Ein schwerwiegendes behandlungsbedingtes trockenes Auge sollte augenärztlich abgeklärt werden.“ (S. 8, Abschnitt 4.4)</p>	ja
5	Blutbildkontrolle	<p>„Während der gesamten Behandlung sind die Patienten auf eine Hyperphosphatämie zu überwachen.“ (S. 8, Abschnitt 4.4)</p>	ja
6	Blutbildkontrolle	<p>„Der Serumphosphatspiegel sollte während der Behandlung mit Balversa und in den Behandlungspausen überwacht werden.“ (S. 9, Abschnitt 4.4)</p>	ja
7	Überwachung von Nageltoxizitäten /Dermatologische Untersuchung	<p>„Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Nageltoxizitäten überwacht werden.“ (S. 9, Abschnitt 4.4)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
8	Überwachung Hauterkrankungen u.a. trockene Haut, PPES etc./Dermatologische Untersuchung	„Hauterkrankungen, darunter trockene Haut, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES), Alopezie und Pruritus können unter Behandlung mit Balversa sehr häufig auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen überwacht werden und supportive Maßnahmen einhalten, wie z. B. Vermeidung von unnötiger Sonnenexposition und übermäßiger Anwendung von Seife und Bädern.“ (S. 9, Abschnitt 4.4)	ja
9	Überwachung Stomatitis und Mundtrockenheit /gastrologische Untersuchung	„Stomatitis und Mundtrockenheit können unter Behandlung mit Balversa sehr häufig auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen angehalten werden, bei einer Verschlimmerung der Symptome ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Patienten sollen überwacht werden und supportive Maßnahmen einhalten [...]“ (S. 9, Abschnitt 4.4)	ja
10	Blutbildkontrollen	„Ein großes Blutbild und Untersuchungen der Serumanalyse sollen während der Behandlung mit Balversa regelmäßig durchgeführt werden, um diese Veränderungen zu überwachen.“ (S.9f., Abschnitt 4.4)	ja

Abkürzungen: OCT: optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography); PPES: palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom; S.: Seite

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: 08/2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-32 bei.

FGFR-Status

Vor Einleitung der Erdafitinib-Therapie in der vorliegenden Indikation muss eine pathologische oder vermutet pathologische FGFR3-Mutation im Tumorgewebe und/oder Blut bestätigt werden (siehe Tabelle 3-32 Nr. 1 „FGFR3-Status“), Außerdem ist die Erdafitinib-Therapie indiziert für Patienten, die mindestens eine Vortherapie mit PD-1 oder PD-L1 Inhibitoren erhalten haben. Die FGFR-Diagnostik im Tumorgewebe beim metastasierten Urothelkarzinom

kann durch Fachärzte für Pathologie auch über die Gebührenordnungsposition (GOP) 19451, 19452 oder 19453 zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung berechnet werden. Der Nachweis von FGFR-Mutationen im Tumorgewebe ist demnach im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) möglich.

Für die FGFR-Diagnostik im Blut mittels Liquid Biopsy (Test auf somatische Mutationen) muss im Rahmen der Anwendung von Erdafitinib bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom eine abrechnungsfähige GOP dem EBM Kapitel enthalten sein, die zusätzlich den Nachweis der somatischen Mutationen zur Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand der EBM-Version: 4. Quartal 2024 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der FGFR3-Diagnostik mit dem Zweck der Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die mit der GOP 19451, 19452 oder 19453 abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Balversa® 3 mg/ 4 mg/ 5 mg Filmtabletten [Stand: 08/2024]. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2024. 2024.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen

Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Im Rahmen dieses Dossiers wurde die randomisierte aktivkontrollierte Phase-III-Studie THOR Kohorte 1 zu dem bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.3.1.1) vorgelegt. Darüber hinaus wurden der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet die randomisierte aktivkontrollierte Phase-III-Studien THOR Kohorte 1 und die randomisierte dosierungsvergleichende Phase-II-Studie BLC2001 übermittelt (1).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nr.	Studientitel	Name des Studienregisters /der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	THOR Kohorte 1	NCT03390504, 2023-510296-56-00 (2)	laufend	27. Januar 2023/ 16. März 2023	ja	(3)	278	16
2	BLC2001	NCT02365597, 2023-510273-34-00 (4)	abgeschlossen	7. Dezember 2017/ 21. Dezember 2017	ja	(5)	212	11
Gesamt							490	27
In Prozent (%)								5,5
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) (2, 4) Abkürzungen: LPI: Last Patient In (Datum, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde), LPFV: Last Patient First Visit (Datum der ersten Visite des letzten Patienten) Quelle: (3)</p>								

In den Studien THOR Kohorte 1 und BLC2001 nahmen 27 der 490 Patienten, entsprechend 5,5%, an Studienzentren in Deutschland teil. Damit ist das Kriterium des Medizinforschungsgesetzes nach Einschätzung von J&J erfüllt.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA). *Assessment Report Balversa, Procedure No. EMEA/H/C/006050/0000 vom 27. Juni 2024*. 2024.
2. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations (THOR)*. 2024 [09.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03390504?term=NCT03390504&rank=1>.
3. Janssen-Cilag International NV. *Länder-Studienzentren Verteilung Studie JNJ-42756493 Erdafitinib. BLC 3001 (ITT)*. 2024.
4. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Erdafitinib (JNJ-42756493) in Participants With Urothelial Cancer*. 2024 [11.12.2024]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02365597?term=NCT02365597&rank=1>.
5. Janssen-Cilag International NV. *Länder-Studienzentren Verteilung Studie JNJ-42756493 Erdafitinib. BLC 2001 (treated)*. 2024.