Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab vedotin (Padcev™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: 17.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 2
Abbildungsverzeichnis 3
Abkürzungsverzeichnis 4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen 6
1.1 Administrative Informationen 6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie 9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen 11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 22

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen 6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels 6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) 9
Tabelle 1-7: Studie EV-303; Übersicht der Ergebnisse und Zusatznutzen 11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) 20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) 20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) 21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	*Antibody drug conjugate*, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCI	*Bladder-Cancer-Index*
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DFS	*Disease-free Survival*, Krankheitsfreies Überleben
EAU	*European Association of Urology*
EFS	*Event-free Survival*, Ereignisfreies Überleben
EQ-5D	*EuroQoL 5-dimensions Questionnaire*
ESMO	*European Society of Medical Oncology*, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EV	Enfortumab vedotin
FACT-Bl-Cys	*Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	*German Modification*
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	*International Classification of Diseases and Related Health Problems,* Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ILD	*Interstitial lung disease,* Interstitielle Lungenerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LS	*Least Squares*, kleinste Quadrate
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassungen
MIBC	*Muscle-invasive bladder cancer*, muskelinvasives Blasenkarzinom
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NC	*Not calculated*, nicht berechnet
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	*Overall Survival*, Gesamtüberleben
PD-L1	*Programmed cell death ligand-1*
PLND	*Pelvic Lymph Node Dissection,* pelvine Lymphadenektomie
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RC	*Radical Cystectomy*, Radikale Zystektomie
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SE	*Standard Error*, Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	*Visual analogue scale*, Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enfortumab vedotin
Handelsname:	Padcev™
ATC-Code:	L01FX13
Arzneistoffkatalog (*ASK*)-Nummer	42387
Pharmazentralnummer (*PZN)*	17502970, 17502987
ICD-10-GM-Code	C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9
Alpha-ID	I14598, I30262, I112192, I15411, I15288, I14841, I20686, I22501, I136916, I13890

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungs-erteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen.“	19.06.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“	26.08.2024
„Padcev ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen *Programmed Death Receptor-1*- oder *Programmed Death Ligand-1*-Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).“	13.04.2022

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Ein Therapieschema bestehend aus: • radikaler Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten oder Nivolumab[c]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
c: Die vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie („ein Therapieschema bestehend aus radikaler Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten“) wurde um die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie mit Nivolumab ergänzt. Die Anpassung erfolgte analog zur festgelegten zVT im Nutzenbewertungsverfahren zu Durvalumab, in welchem die aktuellen Leitlinienempfehlungen berücksichtigt sind.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In Tabelle 1-6 ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) angegeben. Das Beratungsgespräch, in dem ein Therapieschema bestehend aus radikaler Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten als zVT festgelegt wurde, fand am 6. November 2024 statt (Verfahrensnummer 2024-B-215). Im März 2025 wurden für den deutschen Versorgungskontext relevante Leitlinien aktualisiert. Im Folgenden ist angegeben, auf welcher Informationsbasis (je nach Kriterium) der G-BA die genannte zVT festgelegt hat. Die Änderungen evidenzbasierter Leitlinienempfehlungen begründen die von Astellas vorgenommene Erweiterung der zVT um Nivolumab.

Kriterium 1:
Doxorubicin, Methotrexat, Nivolumab

Kriterium 2:

- Operation (radikale Zystektomie)
- Strahlentherapie (→ keine Standardtherapie im Anwendungsgebiet)

Kriterium 3:
Nivolumab (Bewertungsverfahren D-821 sowie Neubewertung nach Fristablauf D-1280)

Kriterium 4:

- In den Leitlinien im November 2024: Keine generelle Empfehlung einer neoadjuvanten Therapie und keine generelle Empfehlung einer adjuvanten Therapie.
- Nach Aktualisierung der Leitlinien im März 2025: Teilweise Empfehlung einer adjuvanten Behandlung mit Nivolumab für eine Teilpopulation (hohes Rezidivrisiko und PD-L1-Expression ≥ 1 %).

Obwohl sich die adjuvante Therapie mit Nivolumab in der Versorgung bisher nicht als neuer Therapiestandard etabliert hat, wird durch die Aufnahme in die Leitlinien für eine Teilpopulation und folgend auch in die zVT als alternative Option dem hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Die Anpassung erfolgte analog zur festgelegten zVT in der erst im Januar 2026 abgeschlossenen Bewertung von Durvalumab zur perioperativen Behandlung von Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (D-1227).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassung und die Bewertung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, beruhen auf den Daten der randomisierten, kontrollierten Studie EV-303. In der Studie EV-303 wird eine perioperative Behandlung von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (EV + P) mit einer alleinigen radikalen Zystektomie (RC) verglichen. Die RC inklusive Entfernung der pelvinen Lymphknoten (PLND, *Pelvic Lymph Node Dissection*) erfolgte gemäß aktuellem medizinischem Standard. Patienten im Kontrollarm wurden nach der Operation weiter beobachtet und konnten nach Ermessen des Prüfarztes zusätzlich adjuvant mit Nivolumab (gemäß Zulassung) behandelt werden. Der Kontrollarm in der Studie EV-303 bildet damit sowohl die aktuelle Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet als auch die zVT ab.

In der folgenden Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse der Studie EV-303 sowie der daraus abgeleitete Zusatznutzen angegeben.

Tabelle 1-7: Studie EV-303; Übersicht der Ergebnisse und Zusatznutzen

	EV + P[a]		**RC + PLND[b]**		**EV + P vs. RC + PLND**	**Zusatznutzen**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95%-KI][d]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95%-KI][d]**	**Hazard Ratio[c] [95%-KI] p-Wert[e]** **Relatives Risiko[f] [95%-KI] p-Wert**	
Mortalität						
Gesamtüberleben (OS)						
	38/170 (22,4 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	68/174 (39,1 %)	41,72 [31,84; NC]	**HR = 0,498 [0,334; 0,741] p = 0,0004**	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Morbidität						
Ereignisfreies Überleben (EFS)[g]						
	48/170 (28,2 %)	Nicht erreicht [37,29; NC]	95/174 (54,6 %)	15,74 [10,35; 20,50]	**HR = 0,400 [0,282; 0,567] p < 0,0001** **RR = 0,524 [0,400; 0,688] p < 0,0001**	**Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[h]						
	26/135 (19,3 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	57/129 (44,2 %)	23,56 [13,67; NC]	**HR = 0,367 [0,231; 0,585] p < 0,0001** **RR = 0,436 [0,293; 0,648] p < 0,0001**	
Pathologische Komplettremission (pCR)						
	97/170 (57,1 %)	–	15/174 (8,6 %)	–	**RR = 5,765 [3,534; 9,403] p < 0,0001**	
	N	**adj. Veränderung gegenüber Baseline (SE)**	**N**	**adj. Veränderung gegenüber Baseline (SE)**	**LS-Mean-Differenz[i] [95%-KI] p-Wert**	
EQ-5D VAS						
	156	-2,42 (0,95)	105	-2,65 (1,26)	0,23 [-2,89; 3,36] p = 0,8828	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-Bl-Cys						**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**
Gesamt-score[j]	157	-3,16 (1,29)	104	-1,80 (1,68)	-1,36 [-5,54; 2,81] p = 0,5207	
BCI						
Darm-funktion	154	-4,40 (0,84)	100	-5,68 (1,14)	1,28 [-1,50; 4,07] p = 0,3654	
Sexuelle Funktion	149	-10,42 (1,23)	94	-14,59 (1,67)	**4,18 [0,09; 8,26] p = 0,0451** **Hedges' g: 0,27 [0,01; 0,53]**	
Harn-wegs-funktion	154	0,02 (0,98)	100	-1,91 (1,34)	1,93 [-1,36; 5,23] p = 0,2493	

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse						
	n/N (%)	**Median in Monaten [95%-KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95%-KI]**	**Hazard Ratio[c] [95%-KI][d] p-Wert[e]** **Relatives Risiko[f] [95%-KI] p-Wert**	
Nicht-Durchführung der RC+PLND aufgrund von UE						
	7 (4,1 %)	–	3 (1,4 %)	–	–	
Gesamtrate schwerer UE (CTCAE ≥ 3)						**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt**
Gesamter Studien-verlauf	120/167 (71,9 %)	2,96 [2,66; 3,61]	73/159 (45,9 %)	1,38 [1,15; 1,41]	**HR = 0,530 [0,370; 0,761] p = 0,0005**	
Präop-erative Phase	70/167 (41,9 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	53/167 (31,7 %)	–	73/159 (45,9 %)	–	**RR = 0,691 [0,523; 0,914] p = 0,0086**	
Post-operative Phase	56/167 (33,5 %)	–	–	–	–	
Gesamtrate SUE						
Gesamter Studien-verlauf	98/167 (58,7 %)	5,88 [4,11; 8,05]	65/159 (40,9 %)	Nicht erreicht [NC; NC]	**HR = 0,694 [0,484; 0,995] p = 0,0470**	
Präop-erative Phase	45/167 (26,9 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	43/167 (25,7 %)	–	65/159 (40,9 %)	–	**RR = 0,630 [0,458; 0,866] p = 0,0037**	
Postop-erative Phase	43/167 (25,7 %)	–	–	–	–	
UE, die zum Therapieabbruch führten[k]						
Gesamter Studien-verlauf	81/167 (48,5 %)	8,34 [6,77; 14,06]	0	NC [NC; NC]	NC [NC; NC] **p < 0,0001**	
Präop-erative Phase	38/167 (22,8 %)	–	–	–	–	
Operative Phase	5/167 (3,0 %)	–	0	–	**RR = 10,5 [0,584; 187,9] p = 0,0291**	
Postop-erative Phase	37/167 (22,2 %)	–	–	–	–	

	EV + P[a]		RC + PLND[b]		EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Schwere UE und SUE (SOC/PT) mit signifikantem Unterschied in der operativen Phase						
Schwere UE	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	25/167 (15,0 %)	–	43/159 (27,0 %)	–	**RR = 0,554 [0,356; 0,862] p = 0,0073**	
	PT Harnwegsinfektionen					
	8/167 (4,8 %)	–	17/159 (10,7 %)	–	**RR = 0,448 [0,199; 1,009] p = 0,0453**	
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	1/167 (0,6 %)	–	10/159 (6,3 %)	–	**RR = 0,095 [0,012; 0,735] p = 0,0048**	
SUE	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	21/167 (12,6 %)	–	37/159 (23,3 %)	–	**RR = 0,540 [0,331; 0,882] p = 0,0116**	
	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	1/167 (0,6 %)	–	8/159 (5,0 %)	–	**RR = 0,119 [0,015; 0,941] p = 0,0149**	

a: Perioperative Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Rahmen einer radikalen Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie
b: Radikale Zystektomie inklusive pelviner Lymphknotenadenektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten oder Nivolumab
c: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS), unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell (Sicherheitsendpunkte und DFS)
d: KI berechnet über die Brookmeyer-Crowley Methode.
e: p-Wert aus einem stratifizierten Log-Rank-Test (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS), p-Wert aus einem unstratifizierten Log-Rank-Test (Sicherheitsendpunkte und DFS)
f: RR und 95%-KI basierend auf stratifizierter CMH-Methode, p-Wert basierend auf stratifiziertem CMH-Test (Wirksamkeitsendpunkte außer DFS); RR und 95%-KI basierend auf unstratifizierter CMH-Methode, p-Wert basierend auf Chi^2-Test (unbedingter exakter Test nach Barnard bei < 5 Ereignissen) (Sicherheitsendpunkte und DFS)
g: Zusammengesetzter Endpunkt aus den Einzelkomponenten „Radiographische Krankheitsprogression, die eine kurative OP ausschloss“, „Nichtdurchführung der OP bei Patienten mit residualer muskelinvasiver Erkrankung“, „Makroskopisch sichtbare Resterkrankung, die zum Zeitpunkt der OP zurückgeblieben ist“, „Lokales oder Fernrezidiv nach RC + PLND“ und „Tod“
h: Zusammengesetzter Endpunkt aus den Einzelkomponenten „Rezidiv“ und „Tod“, nur Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei waren
i: Lineares gemischtes Modell
j: Ergebnisse zu allen FACT-Bl-Cys Subscores sind in der Ergebnisdarstellung in Modul 4 Abschnitt 4.3.1 berücksichtigt. Für keine der Auswertungen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.
k: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten beinhalten den Abbruch der Behandlung mit Enfortumab vedotin oder Pembrolizumab oder beider Wirkstoffe („any drug“)

adj.: adjuvant; BCI: *Bladder Cancer Index*; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DFS: Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free Survival*); EFS: Ereignisfreies Überleben (*Event-free Survival*); EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen; EV: Enfortumab vedotin; FACT-Bl-Cys: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder-Cystectomy*; HR: Hazard Ratio; LS: Kleinste Quadrate (*Least Squares*); OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); NC: nicht berechnet (*Not Calculated)*; pCR: Pathologische Komplettremission (*Pathologic Complete Response*); P: Pembrolizumab; PLND: pelvine Lymphknotenadenektomie *(Pelvic Lymph Node Dissection)*; PT: *Preferred Term*; RC: radikale Zystektomie (*Radical Cystectomy*);RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler (*Standard*

	EV + P[a]	RC + PLND[b]	EV + P vs. RC + PLND	Zusatznutzen
Error); SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse VAS: Visuelle Analogskala				

Die Ergebnisse der Studie EV-303 lassen sich auf Ebene der einzelnen Endpunktkategorien wie folgt beschreiben:

Mortalität

Das Sterberisiko wird durch die Behandlung mit Enfortumab vedotin + Pembrolizumab um 50 % reduziert (HR [95% KI]: 0,498 [0,334; 0,741], p = 0,0004). Beim Anteil an überlebenden Patienten zeigte sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein deutlicher Unterschied zwischen den Armen, welcher nach 3 Jahren etwa 20 % betrug (74,7 % vs. 56,2 %). Diese klinisch hochrelevante und bislang nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos in einem kurativen Stadium entspricht einem ***erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität***.

Morbidität

Der primäre Endpunkt der Studie EV-303 ist das ereignisfreie Überleben (EFS), über welches der Therapieerfolg bzw. das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abgebildet wird. Unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab wird das Risiko für ein EFS-Ereignis um 60 % reduziert (EFS, HR [95% KI]: 0,400 [0,282; 0,567]; p < 0,0001). Der Behandlungsvorteil unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab zeigte sich bereits in den ersten Monaten deutlich und wurde über den Verlauf der Studie aufrechterhalten.

Im krankheitsfreien Überleben (DFS) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile ähnlichen Ausmaßes zum EFS (DFS, HR [95% KI]: 0,367 [0,231; 0,585]; p < 0,0001). Im Zeitraum bis zu 2 Jahre nach Operation, in dem im klinischen Behandlungsalltag der Großteil der Rezidive auftritt, zeigte sich ein deutlicher Unterschied in den Anteilen an Patienten ohne DFS-Ereignis (83,2 % vs. 49,5 %), der in diesem Ausmaß bis zum Datenschnitt erhalten blieb. Der erhebliche Behandlungsvorteil im EFS und DFS steht im Einklang mit dem deutlich höheren Anteil an Patienten, die unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab eine pathologische Komplettremission (pCR) erreichten (57,1 % vs. 8,6 %; RR = 5,765 [3,534; 9,403], p < 0,0001).

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet den Übergang in eine palliative Behandlungssituation. Die Vermeidung von Rezidiven ist folglich ein Hauptziel der Therapie des MIBC. Vor dem Hintergrund der deutlichen und konsistenten Reduktion des Risikos für ein EFS- bzw. DFS-Ereignis sowie der Verbesserung im Endpunkt pCR liegt in der ***Kategorie Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen*** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EV-303 mit dem FACT-Bl-Cys und dem BCI und somit mit zwei separaten krankheitsspezifischen Fragebögen erhoben. Es wurden keine signifikanten und relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet. ***In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen nicht belegt.***

Sicherheit/Verträglichkeit

Aus den unterschiedlichen Behandlungskonzepten in den Studienarmen und den daraus resultierenden systematisch verschiedenen Beobachtungsdauern zwischen Interventions- und Kontrollarm ergibt sich eine potenzielle Verzerrung der UE-Ergebnisse, die die Interpretation der Ergebnisse erschwert: UE wurden unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab deutlich länger systematisch erfasst. Zudem ist ein Therapieabbruch aufgrund von UE im Kontrollarm nicht möglich, da keine perioperative systemische Therapie erfolgte. Über den Studienverlauf wurden im EV+P-Arm schwere UE (71,9 % vs. 45,9 %), SUE (58,7 % vs. 40,9 %) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (48,5 % vs. 0 %) häufiger beobachtet als im Kontrollarm. UE in der Neoadjuvanz führten in beiden Armen nur bei einzelnen Patienten (Intervention vs. Kontrolle, 7 vs. 3 Patienten) dazu, dass die Operation nicht durchgeführt wurde. Die beobachteten Ereignisse verhindern somit nicht die kurativ intendierte Behandlung der Patienten.

In durchgeführten Ereigniszeitanalysen über den gesamten Studienverlauf ergaben sich signifikante Unterschiede zuungunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in Bezug auf die Gesamtrate an UE (HR = 1,714 [1,329; 2,210], p < 0,0001, ergänzend dargestellt) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR nicht berechenbar, p < 0,0001) sowie signifikante Unterschiede zugunsten von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in Bezug auf schwere und schwerwiegende UE (HR = 0,530 [0,370; 0,761], p = 0,0005 bzw. HR = 0,694 [0,484; 0,995], p = 0,0470).

In der operativen Phase, in der die Patienten in beiden Studienarmen vergleichbar behandelt (operativer Eingriff/keine systemische Therapie) und nachverfolgt wurden, traten im EV+P-Arm signifikant weniger schwere und schwerwiegende UEs auf als im Kontrollarm. Aus den beobachteten Ereignisraten ergeben sich Relative Risiken von RR = 0,691 [0,523; 0,914], p = 0,0086 und RR = 0,630 [0,458; 0,866], p = 0,0037 zugunsten des EV+P-Arms. Fünf Patienten im EV+P-Arm haben die Behandlung aufgrund von UEs in der operativen Phase adjuvant nicht weitergeführt.

In der Studie EV-303 sind keine neuen – für Enfortumab vedotin und/oder Pembrolizumab bisher unbekannten – Nebenwirkungen identifiziert worden. Das Sicherheitsprofil wird in dem vorliegenden therapeutischen Setting als bekannt und handhabbar eingestuft. ***In der Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen insgesamt nicht belegt.***

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation. Dementsprechend wird der Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht[b]**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Das muskelinvasive Harnblasenkarzinom ist eine aggressive Erkrankung mit hohen Rezidiv-, Progressions- und Mortalitätsraten. Patienten mit resezierbarem MIBC, die im Rahmen einer radikalen Zystektomie nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, sind ein vulnerables Kollektiv mit großem therapeutischem Bedarf. Unter der bisherigen Standardtherapie scheitert die kurativ intendierte Therapie bei bis zu 65 % der Patienten, mit einer medianen Zeit bis zum Rezidiv von etwa 15 Monaten.

Die Zulassung von Enfortumab vedotin + Pembrolizumab als perioperative Therapie stellt einen Paradigmenwechsel für die Behandlung der Patienten im Anwendungsgebiet dar. Erstmalig liegt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für ein platinfreies, perioperatives Therapieregime vor. In der Gesamtschau der pivotalen Studie EV-303 zeigen sich folgende, bislang nicht beobachtete Effektstärken:

- eine erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 50 %;
- eine erhebliche Reduktion des Risikos für ein EFS-Ereignis (60 %) bzw. DFS-Ereignis (63 %) und folglich eine verbesserte Chance auf eine erfolgreiche kurative Therapie;
- eine deutliche Steigerung des Anteils an Patienten mit einer pathologischen Komplettremission um 48 Prozentpunkte (pCR, 57,1 % vs. 8,6 %);
- keine Hinweise auf eine sich systematisch verschlechternde Lebensqualität bei einem gleichzeitig bekannten und handhabbaren Nebenwirkungsprofil.

Eine den EV-303-Studienergebnissen entsprechende Empfehlung wurde bereits im März 2026 in der Aktualisierung der EAU-Leitlinien berücksichtigt und unterstützt die Anwendung von

Enfortumab vedotin + Pembrolizumab als neuen Therapiestandard: “The result of this trial supports a new standard of care with perioperative EV + P for patients with cisplatin-ineligible MIBC”.

Fazit: Die Therapie des MIBC ist kurativ intendiert mit den Zielen, die Chancen der Patienten auf Heilung zu verbessern und ihr Überleben zu verlängern. Die erheblichen Risikoreduktionen unter Enfortumab vedotin + Pembrolizumab in den Kategorien Mortalität und Morbidität bei einem gleichzeitig etablierten und handhabbaren Sicherheitsprofil stellen eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. In der Gesamtschau liegt somit in Übereinstimmung mit der zitierten medizinischen Einschätzung der Relevanz der neuen Therapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

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

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

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: „Padcev in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie (RC) als adjuvante Behandlung ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen“ (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Zielpopulation für das vorliegende Dossier ergibt sich direkt aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet, in dem Enfortumab vedotin bewertet wird. Von der Zielpopulation umfasst sind daher erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die sich einer RC unterziehen und nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen. Die Zielpopulation ist dadurch gekennzeichnet, dass sich der Großteil der Patienten in einem höheren Lebensalter befindet, mit einem mittleren Alter bei Diagnose von über 70 Jahren. Sie ist zusätzlich durch einen hohen Anteil an Patienten mit behandlungsrelevanten Komorbiditäten charakterisiert. Der häufigste medizinische Grund, aus dem Patienten nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, ist eine eingeschränkte Nierenfunktion. Bei der Behandlung mit Enfortumab vedotin ist bei leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung keine Dosisanpassung notwendig.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das MIBC ist eine aggressive Erkrankung, die unbehandelt tödlich verläuft. Mit der RC gibt es zwar eine potenziell kurative Therapie, bei bis zu 65 % der Patienten tritt jedoch trotz der Operation ein Rezidiv auf, wodurch bei diesen Patienten der kurative Ansatz gescheitert ist. Das Rezidivrisiko ist abhängig vom Tumorstadium und Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose. Der überwiegende Teil der Rezidive wird früh, d. h. bereits innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation, beobachtet. MIBC im Stadium II und III führt daher bei mehr als der Hälfte der Patienten – trotz der verfügbaren Therapiemöglichkeiten – innerhalb von 5 Jahren zum Tod.

Gerade für Cisplatin-ungeeignete Patienten gibt es aktuell nur sehr limitierte Behandlungsoptionen. Der langjährige und aktuelle Therapiestandard für die gesamte Zielpopulation ist die alleinige Durchführung der Operation ohne zusätzliche systemische Behandlung. Es besteht ein dementsprechend hoher Bedarf an systemischen Therapien, die die Chance auf Kuration bei Patienten mit resezierten Blasenkarzinomen erhöhen.

Enfortumab vedotin adressiert den bestehenden therapeutischen Bedarf. Es handelt sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat mit sehr hoher Wirksamkeit gegen Tumorzellen der Harnblase, das in Kombination mit Pembrolizumab, d. h. in einer platinfreien Kombination angewendet wird. Enfortumab vedotin wird perioperativ eingesetzt und hat das Potenzial im kurativen Stadium, bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie in Frage kommen, Rezidive effektiv zu verhindern und das Überleben zu verlängern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	
A	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	1.692–2.108
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Erheblich	1.692–2.108
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet				**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**	**Wirkstoff**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (je Wirkstoff)**	
A	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Enfortumab vedotin (Padcev™)	49.133,88 €	128.666,34 €
		Pembrolizumab (Keytruda®)	79.532,46 €	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		**Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	**Bezeichnung der Population/ Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Kodierung[a]	**Kurzbezeichnung**			
A	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Radikale Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich
		Radikale Zystektomie mit sich anschließendem Nivolumab		78.211,64 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Behandlung mit Enfortumab vedotin soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Bei Verwendung in Kombination mit Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis von Enfortumab vedotin zur perioperativen Behandlung von MIBC-Patienten 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus, und zwar:

- Neoadjuvant: 3 Zyklen oder bis zur Progression der Erkrankung, die eine kurativ intendierte radikale Zystektomie ausschließt, oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

- Adjuvant: 6 Zyklen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Padcev ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die empfohlene Dosis muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden. Enfortumab vedotin darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Spezielle Patientengruppen

Für Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung sowie leichter Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Enfortumab vedotin wurde bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung bzw. moderater/schwerer Leberfunktionsstörung nicht oder nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten untersucht.

Für Kinder- und Jugendliche liegt keine relevante Anwendung von Enfortumab vedotin vor.

Interaktionen und Überdosierung

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

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

Nebenwirkungen

Empfehlungen zu Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in der Fachinformation angegeben. Für die unerwünschten Ereignisse Hautreaktionen, Pneumonitis/ILD Hyperglykämie und periphere Neuropathie sind spezifische Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und zum Absetzen definiert.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen in Bezug auf Hautreaktionen, Pneumonitis/ILD, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Augenerkrankungen, Extravasat an der Infusionsstelle, embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung. Des Weiteren sind gesonderte Hinweise zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.

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