Dokumentvorlage, Version vom 08.04.2026

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab vedotin (Padcev™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

Perioperative Therapie bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen; Kombination mit Pembrolizumab

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Stand: 17.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 5
Abkürzungsverzeichnis ... 6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 106

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 107
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 109

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Herleitung der zVT zur Nutzenbewertung von Enfortumab vedotin (MIBC)..... 15
Tabelle 3-2: Tumorklassifikation (Primärtumor)..... 20
Tabelle 3-3: UICC-Klassifizierung von 2022..... 21
Tabelle 3-4: Risikofaktoren für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen (nach [3, 5, 14])..... 23
Tabelle 3-5: Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (C67)..... 32
Tabelle 3-6: Inzidenz (Fallzahlen) C67, Stadium II + Stadium III..... 33
Tabelle 3-7: Landeskrebsregister mit Angaben zur Verteilung der UICC-Stadien (nur C67)..... 35
Tabelle 3-8: Jahresbericht der zertifizierten Krebszentren (2025) [40; Seite 8]..... 36
Tabelle 3-9: Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67)..... 37
Tabelle 3-10: 1-, 5- und 10-Jahresprävalenz des Harnblasenkarzinoms..... 38
Tabelle 3-11: Harnblasenkarzinom, C67, Inzidenz nach Geschlecht..... 39
Tabelle 3-12: Harnblasenkarzinom, C67, 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht..... 40
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation..... 41
Tabelle 3-14: Anzahl an Patienten mit radikaler Zystektomie basierend auf Angaben aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt..... 45
Tabelle 3-15: Anzahl und Anteil der Patienten je Eingriff und Stadium [40; Seite 9]..... 47
Tabelle 3-16: Anzahl und Anteil durchgeführter Zystektomien und vorderer Exenterationen in zertifizierten Harnblasenzentren im Jahr 2023 [40; Seite 9]..... 47
Tabelle 3-17: Anzahl an Patienten mit radikaler Zystektomie (alle Stadien) basierend auf Angaben aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt..... 48
Tabelle 3-18: Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen..... 50
Tabelle 3-19: GKV-Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen..... 51
Tabelle 3-20: Herleitung der Größe der Zielpopulation (Zusammenfassung)..... 51
Tabelle 3-21: Erwartete Größe der Zielpopulation in den kommenden Jahren..... 54
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... 54
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... 63
Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... 67
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 71

Tabelle 3-26: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 73
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 75
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 76
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 77
Tabelle 3-30: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung 78
Tabelle 3-31: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr 78
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 79
Tabelle 3-33: Empfohlene Dosisreduktionen von Enfortumab vedotin bei Nebenwirkungen 85
Tabelle 3-34: Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen von Enfortumab vedotin 85
Tabelle 3-35: Nebenwirkungen bei mit Enfortumab vedotin behandelten Patienten 92
Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken 98
Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten 98
Tabelle 3-38: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung 99
Tabelle 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 103
Tabelle 3-40: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 108

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Einteilung des Harnblasenkarzinoms (betroffenes Gewebe, Stadium) 19
Abbildung 3-2: 5-Jahres-Überlebensrate nach Stadium..... 25
Abbildung 3-3: MIBC – Therapieempfehlungen 27
Abbildung 3-4: Auftreten von Rezidiven innerhalb von 5 Jahren 29
Abbildung 3-5: UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose..... 33
Abbildung 3-6: Inzidenz nach Alter (Datenbankabfrage ZfKD vom 16.12.2025, Datenstand: 05.09.2024) 39
Abbildung 3-7: Entwicklung der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (C67) über den 10-Jahres-Zeitraum 2014–2023, basierend auf den rohen Raten, getrennt nach Geschlecht..... 40
Abbildung 3-8: Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation für Enfortumab vedotin (MIBC, radikale Zystektomie, Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen)..... 43
Abbildung 3-9: Angaben zu durchgeführten Primärtumoroperationen (Angaben des Landeskrebsregisters Sachsen-Anhalt), Anteil an Primärtumor-Operationen 45
Abbildung 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation für Enfortumab vedotin (MIBC, radikale Zystektomie, Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen)..... 52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	*Antibody drug conjugate*, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTRO	*American Society for Radiation Oncology*
AUA	*American Urological Association*
AUC	*Area under the curve* (Fläche unter der Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*, Ausschuss für Humanarzneimittel
CIS	*Carcinoma in situ*
CPS	*Combined positive Score*, kombinierter positiver Score
CT	Computertomographie
DCO	*Death Certificate Only*
DFS	*Disease-free Survival,* krankheitsfreies Überleben
DSF	Durchstechflasche
EAU	*European Association of Urology*
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*
EFS	*Event-free Survival,* Ereignisfreies Überleben
EMA	*European Medicines Agency*, Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	*European Public Assessment Report*
ESMO	*European Society of Medical Oncology,* Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
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.
FI	Fachinformation
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
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	*German Modification*
HbA1c	Hämoglobin A1c
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
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	*International Unit*
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KrCL	Kreatininclearance
M	*Metastasis,* Fernmetastasen
mg	Milligramm
MAH	*Market Authorization Holder*, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassungen

Abkürzung	Bedeutung
MIBC	*Muscle invasive bladder cancer*, muskelinvasives Harnblasenkarzinom
MIUC	*Muscle invasive urothel carcinomab*, muskelinvasives Urothelkarzinom
ml	Milliliter
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	Merck Sharp & Dohme
MVAC	Kombinationstherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
N	*Node*, Lymphknotenstatus
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
NI-PASS	*Non-Interventional Post Authorization Safety Study*
NMIBC	*Non-muscle invasive bladder cancer,* nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
NYHA	*New York Heart Association*
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	*Overall survival,* Gesamtüberleben
PASS	*Post Authorization Safety Study*
PBPK	Physiologisch-basierte pharmakokinetische Modellierung
PD-1	*Programmed cell death protein 1*
PD-L1	*Programmed cell death ligand-1*
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRAC	*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PSUR	*Periodic Safety Update Report*
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	*Randomized controlled trials*, randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	*Risk Management Plan*
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	*Stevens-Johnson-Syndrom*
STROSA	*Standardized Reporting of Secondary Data Analyses*
SUO	Society of Urologic Oncology

Abkürzung	Bedeutung
T	Primärtumor
TEN	*Epidermolysis acuta toxica*, toxische epidermale Nekrolyse
TNM	*Tumor/Node/Metastasis*, Primärtumor/Lymphknotenstatus/Fernmetastasen
TUR(B)	Transurethrale Resektion (der Blase)
TURBT	Transurethrale Resektion des Blasentumors
UICC	*Union internationale contre le cancer (Union for International Cancer Control)*
ULN	*Upper Limit of Normal*, obere Grenze des Normwertes
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
WHO	*World Health Organisation*; Weltgesundheitsorganisation
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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss 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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Anwendungsgebiet

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet:

„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“ [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab vedotin im genannten Anwendungsgebiet (AWG) wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt:

Ein Therapieschema bestehend aus:

- radikaler Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten oder Nivolumab

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 das genannte AWG hat am 6. November 2024 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Vorgangsnummer 2024-B-215). Im Rahmen dieses Gespräches wurde vom G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

„Ein Therapieschema bestehend aus:

- radikaler Zystektomie mit sich anschließendem beobachtendem Abwarten" [2].

Die vom G-BA im Beratungsgespräch bestimmte zVT und die von Astellas der Bewertung zugrunde gelegte zVT (siehe Abschnitt 3.1.1) unterscheiden sich ausschließlich durch die Erweiterung der adjuvanten Therapieoptionen um Nivolumab. Die abweichende Festlegung ergibt sich durch eine Aktualisierung der Therapieempfehlungen in evidenzbasierten Leitlinien im Zeitraum zwischen der Durchführung des Beratungsgespräches und der vorliegenden Bewertung von Enfortumab vedotin [3, 4]. In dem genannten Zeitraum nach der Aktualisierung der Leitlinienempfehlungen, wurde Durvalumab einer Bewertung in der perioperativen Behandlung von MIBC-Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, unterzogen (Bewertungsverfahren D-1227). In dieser Bewertung hat der G-BA die Weiterentwicklung der Therapieempfehlungen bereits berücksichtigt und dort die zweckmäßige Vergleichstherapie in der adjuvanten Behandlungsphase um Nivolumab ergänzt [5, 6]. Für die Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Zielpopulation), ergibt sich in Analogie die Anpassung der zVT wie in Abschnitt 3.1.1 dargelegt. Das Vorgehen von Astellas im vorliegenden Dossier deckt sich somit mit der derzeitigen Einschätzung des G-BA. Seit der Bewertung von Durvalumab haben sich keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse mit Relevanz auf die zVT-Bestimmung ergeben.

Ausführungen zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Ergänzung von Nivolumab in der festgelegten zVT im Vergleich zum Beratungsgespräch ergibt sich durch eine Änderung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, d. h. Nummer 4 der Kriterien, die in § 6 Abs. 3 Satz 4 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ausgeführt sind [7], und die gemäß G-BA der Bestimmung der zVT zugrunde gelegt werden. Zum Zeitpunkt des Beratungsgespräches war Nivolumab bereits zur adjuvanten Behandlung von MIBC-Patienten nach erfolgter radikaler Zystektomie zugelassen (Kriterium 1) und vom G-BA bewertet worden (Kriterium 3, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen). Der G-BA hatte Nivolumab im November 2024 noch nicht als Bestandteil der zVT gesehen, da eine eindeutige Therapieempfehlung aus den damals aktuellen Leitlinien nicht abgeleitet werden konnte (Kriterium 4) [2].

Der Nivolumab-Beschluss war bis zum 15.12.2025 befristet [8], vor allem weil die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der zulassungsrelevanten Studie CheckMate274 nicht vorgelegt worden waren. Mit dem genannten Stichtag begann eine erneute Bewertung des Arzneimittels (Bewertungsverfahren D-1280) [9]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in der Bewertung zu dem Ergebnis, dass für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen besteht, für Frauen hingegen der Zusatznutzen nicht belegt ist [10]. Der G-BA-Beschluss wurde am 04.06.2026 veröffentlicht und ergab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen [11, 12].

Die Zulassung von Nivolumab ist auf Patienten beschränkt, deren Tumor eine PD-L1-Expression von mindestens 1 % aufweist. Nur für diese Patienten ist auch eine entsprechende Empfehlung in die aktualisierte deutsche S3-Leitlinie und in die Leitlinien der EAU (European Association of Urology) aufgenommen worden [3, 4]. Die Aktualisierungen der beiden Leitlinien erfolgten jeweils im März 2025 [3]. Die Bewertung und Empfehlung von Nivolumab durch die Autoren der S3-Leitlinie bildet die wesentliche Grundlage für die durch den G-BA vorgenommene Anpassung der zVT im Nutzenbewertungsverfahren von Durvalumab mit Beschluss im Januar 2026 [5, 6]. Durch die nun erfolgte Neubewertung von Nivolumab ändert sich die Sachlage nicht.

Die ESMO (European Society for Medical Oncology) hat seit der letzten Aktualisierung ihrer Leitlinien Nivolumab nicht in ihre Empfehlungen aufgenommen [13]. Die Leitlinien der AUA/ASCO/ASTRO/SUO (American Urological Association/American Society of Clinical Oncology/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology) empfehlen Nivolumab nur mit einem moderaten Empfehlungsgrad [14]. Nivolumab ist somit nicht eindeutig in allen aktuellen Leitlinien empfohlen und hat sich in der Praxis bisher nicht als Standardtherapie durchgesetzt [15]. Für Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % und/oder hohem Rezidivrisiko wird nach wie vor keine spezifische adjuvante Therapie empfohlen.

Die Gesamtbewertung der aktuellen Leitlinienempfehlungen hat als Ergebnis, dass beobachtendes Abwarten nach wie vor der Therapiestandard ist mit einer Ergänzung um Nivolumab als Option für Patienten, die gemäß Zulassung dafür infrage kommen. Die von

Astellas vorgeschlagene zVT ist analog zu der vom G-BA bestimmten zVT im Bewertungsverfahren zu Durvalumab (Bewertungsverfahren D-1227) [5, 6].

Tabelle 3-1: Herleitung der zVT zur Nutzenbewertung von Enfortumab vedotin (MIBC)

#	Kriterium	Angaben des G-BA in der Beratung (Stand: November 2024)	Änderungen seit dem Beratungsgespräch
1	Zulassung im Anwendungsgebiet	Doxorubicin, Methotrexat, Nivolumab	Keine Änderungen
2	Nicht-medikamentöses Verfahren, erbringbar in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)	• Grundsätzlich kommen Strahlentherapie und Operation in Betracht. • Strahlentherapie wird nicht als Standardtherapie im Anwendungsgebiet gesehen.	Keine Änderungen
3	Arzneimittel, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits feststellt ist	Nivolumab (Bewertungsverfahren D-821): Beschluss vom 20. Oktober 2022 → nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Neubewertung nach Fristablauf (Bewertungsverfahren D-1280)
4	Anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse	a) Keine Empfehlung einer neoadjuvanten Therapie in aktuellen Leitlinien b) In aktuellen Leitlinien keine Empfehlung einer spezifischen adjuvanten Therapie	a) Keine Änderungen b) Aktualisierung der deutschen S3-Leitlinie, sowie der EAU-Leitlinie → Empfehlung für Nivolumab in einer Teilpopulation

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das AWG von Enfortumab vedotin wurde der entsprechenden Fachinformation entnommen [1]. Die Angaben zur zVT wurden dem Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA und der zugehörigen Niederschrift entnommen [2], die Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf den aktuellen Empfehlungen der maßgeblichen Leitlinien [3, 4]. Das Vorgehen ist analog zum Vorgehen des G-BA bei der Nutzenbewertung von Durvalumab (Bewertungsverfahren D-1227) [5, 6].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma GmbH (2022): Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-215; Enfortumab Vedotin zur Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet).
3. European Association of Urology (EAU) (2025): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (2025). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf.
4. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-038OL. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Frueherkennung-Diagnose-Therapie-Nachsorge-Harnblasenkarzinom_2025-04.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): 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); Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7656/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): 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); Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12280/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227_TrG.pdf.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt aktualisiert 2026)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 30.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PDL1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1294/.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026): Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); IQWiG-Berichte–Nr. 2203; Projekt: A25-154 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9420/2026-03-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-1280.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): 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) Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 04.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12679/2026-06-04_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1280_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): 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); Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 04.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7849/2026-06-04_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1280.pdf.
13. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. (2022): Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 33(3):244–58.
14. American Urological Association (AUA)/American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ Society of Urologic Oncology (SUO) (2024): Treatment of non-metastatic muscle invasive bladder cancer; AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017; Amended 2020, 2024). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2024%20Guidelines/MIBC%20Unabridged%20043024.pdf.
15. Stuart J, Zhuleku E, Mevius A, Squires P, Ramamurthy C, Deiters B, et al. (2026): Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes of Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Retrospective Analysis of Health Insurance Claims Data in Germany. Oncol Ther; 14(1):373–88.

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Enfortumab vedotin wird in Kombination mit Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem MIBC angewendet, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen[1]. Das MIBC ist das letzte Stadium des Harnblasenkarzinoms, für das kurativ intendierte Behandlungsansätze etabliert sind.

3.2.1.1 Beschreibung und Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms

Allgemeine Definition und Abgrenzung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Bösartige Neubildungen der Harnblase (Harnblasenkarzinome) sind die häufigsten Tumoren der Harnwege und werden nach ICD-10-GM mit dem Code C67 kodiert [1]. Das Harnblasenkarzinom zählt bei Männern zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen (fünfthäufigste Tumorlokalisation) in Deutschland. Bei Frauen tritt das Harnblasenkarzinom insgesamt und auch im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen etwas seltener auf (Platz 12 der neuauftretenden Tumoren), gehört gerade bei älteren Frauen aber auch zu den häufigeren bösartigen Neubildungen [2].

Der Großteil der Harnblasenkarzinome (> 90 %) hat seinen Ursprung im Urothel, d. h. dem Epithel, welches die Harnblase und die ableitenden Harnwege auskleidet [2-4]. Tumoren, die von anderen Zelltypen ausgehen, umfassen Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, kleinzellige Karzinome und Tumoren mit gemischter Histologie [2, 4, 5]. Neben dem Zelltyp werden beim Harnblasenkarzinom nach Ausmaß der Gewebsinvasion verschiedene Stadien bzw. Schweregrade unterschieden (Abbildung 3-1). In ca. 70–80 % der Fälle ist bei Diagnose nur die Schleimhaut betroffen (oberflächliches Wachstum der Krebszellen) [6]. In diesem

[1] Patienten, die aus medizinischen Gründen nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, sowie Patienten, die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ablehnen und somit ebenfalls nicht für diese Therapie geeignet sind.

Stadium ist die Prognose in Relation zu späteren Stadien dadurch besser, dass sich der Tumor in der Regel durch lokale Maßnahmen (transurethrale Resektion (TURBT[2])) vollständig entfernen lässt [6, 7]. In 20–30 % der Fälle hat der Tumor bereits tiefergelegene Muskelschichten infiltriert (muskelinvasives Blasenkarzinom, MIBC) oder Metastasen gebildet [8-11]. Die Zielpopulation für das vorliegende Dossier sind ausschließlich Patienten mit nicht metastasiertem, resezierbarem MIBC.

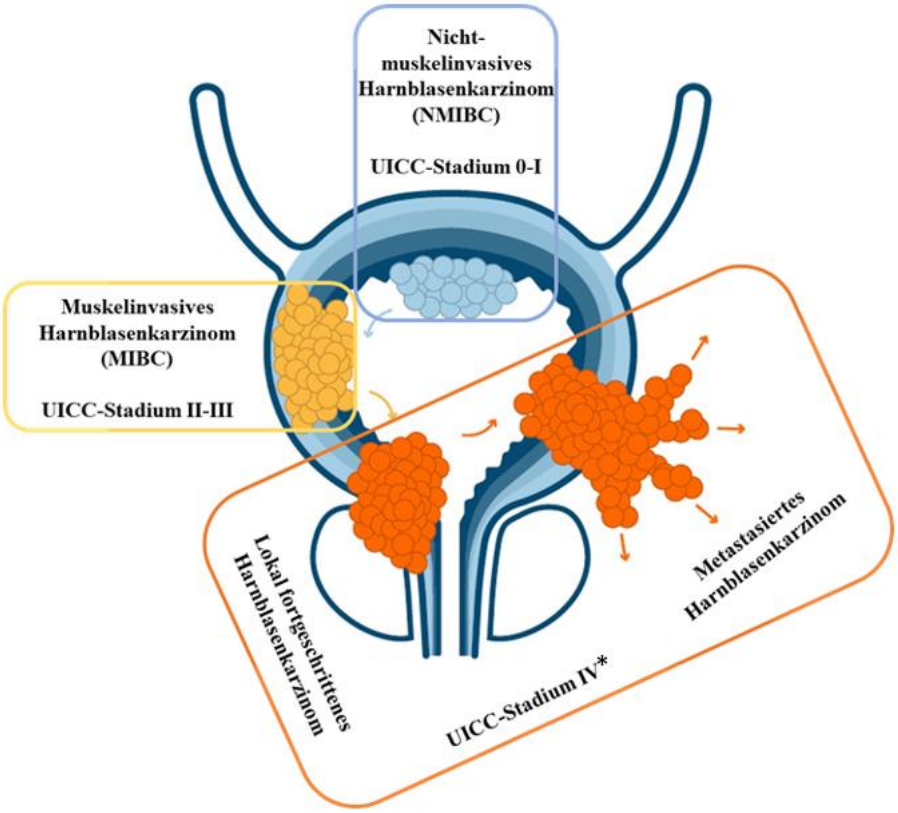


Abbildung 3-1: Einteilung des Harnblasenkarzinoms (betroffenes Gewebe, Stadium)
Quelle: Eigene Darstellung

Allein auf Basis der Bewertung des Primärtumors wird eine Klassifikation als T0, Ta, Tis und T1 als „nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom (NMIBC)“ bezeichnet, ab dem Tumorstadium T2 ist der Primärtumor in die Muskelschicht eingedrungen, ist also „muskelinvasiv“ (Abbildung 3-1 und Tabelle 3-2). Dringt der Tumor in die Beckenwand oder Abdominalwand ein oder metastasiert in Lymphknoten und/oder entfernte Organe, ist ein weiter fortgeschrittenes Erkrankungsstadium erreicht, in dem eine Behandlung mit kurativer Absicht nicht mehr möglich ist. Grob lässt sich das Blasenkarzinom entsprechend in drei Gruppen einteilen (Abbildung 3-1), die auch therapeutisch abgrenzbar sind, d. h. die auch bei Behandlungsempfehlungen evidenzbasierter Leitlinien unterschieden werden [11-17].

[2] TURBT = transurethral resection of bladder tumor

Die gängige Einteilung in die Stadien 0 bis IV (siehe nächster Abschnitt, Tabelle 3-3) berücksichtigt zusätzlich zur Bewertung des Primärtumors (T-Klassifikation) weitere Aspekte, wodurch sich ein etwas komplexeres Bild ergibt.

Tabelle 3-2: Tumorklassifikation (Primärtumor)

Tumorklassifikation	
T	**Primärtumor**
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
Angaben aus der Onkopedia-Leitlinie [12]	

Stadieneinteilung („Staging“)

Die Stadieneinteilung der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) (*International Union Against Cancer*) ist das am häufigsten verwendete Klassifizierungssystem von Krebserkrankungen [18]. In diesem Klassifizierungssystem werden die Ausdehnung des Primärtumors (T), der Lymphknotenstatus (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M) berücksichtigt [14], daher spricht man auch von der „TNM-Klassifikation“. Durch Kombination unterschiedlicher TNM-Grade erfolgt die Einteilung des Harnblasenkarzinoms in die Stadien 0 bis IV. Das MIBC entspricht den Stadien II und III, d. h. einer Ausdehnung des Primärtumors, die mindestens der Kategorie T2 entspricht (Infiltration der Muscularis propria), oder mindestens T1, wenn zusätzlich bereits ein Lymphknoten betroffen ist (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: UICC-Klassifizierung von 2022

Stadieneinteilung nach UICC			
Stadium	**T**	**N**	**M**
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	**T2a-b**	**N0**	**M0**
Stadium IIIa	**T3a, T3b, T4a**	**N0**	**M0**
Stadium IIIb	**T1, T2, T3, T4a**	**N1**	**M0**
Stadium IVa	alle T	Jedes N	M1a
Stadium IVb	alle T	Jedes N	M1b
Abkürzungen: M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Primärtumor Angaben aus der Onkopedia-Leitlinie [12]			

3.2.1.2 Symptome/klinisches Bild

Das Leitsymptom der Erkrankung ist das Auftreten von Blut im Urin (Mikro- oder Makrohämaturie) [3, 14, 19]. Eine schmerzfreie Hämaturie ist auch meist das erste Anzeichen für ein Blasenkarzinom und sollte in jedem Fall weiter untersucht werden [5, 16]. Für einen Anteil von ungefähr 68–97,5 % der Patienten mit Harnblasenkarzinom wird Makrohämaturie als Symptom berichtet [14], aber nur ca. 1–5 % der Patienten mit asymptomatischer Mikrohämaturie haben tatsächlich ein Blasenkarzinom, so dass dieses Symptom alleine zur Diagnosestellung (siehe Abschnitt 3.2.1.3) nicht ausreichend ist [3, 5]. Als weitere Anzeichen, die auf ein Harnblasenkarzinom hindeuten können, treten bei ca. 20–25 % der Patienten unspezifische Symptome auf, die auf eine Störung der Harnspeicherung schließen lassen. Dazu gehören nächtlicher Harndrang, Pollakisurie und Dysurie [14]. Auch ein häufiges Auftreten von Harnwegsinfektionen kann ein Signal sein [12, 14], begleitende Harnwegsinfekte sind oft auch die Ursache für die Hämaturie.

Zusätzlich zu den bereits genannten Symptomen kann im weiteren Verlauf der Erkrankung das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms mit abdominellen Beschwerden, Obstipation und abnormalen Laborwerten (erhöhtes Serum-Kreatinin, erhöhte Entzündungsparameter, Leukozytose) verbunden sein [14]. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten auch Beckenschmerzen auf. Lymphknotenvergrößerungen können eine obstruktive Uropathie oder Harnwegsobstruktion zur Folge haben. Symptome, die in diesem Zusammenhang beobachtet werden, sind Hydronephrose, Niereninsuffizienz und Flankenschmerzen. Als Folge einer Lymphobstruktion treten zudem Ödeme der unteren Gliedmaßen oder Genitalödeme auf [20].

3.2.1.3 Diagnostik

Es gibt derzeit keine diagnostischen Marker, die verlässlich zur systematischen Früherkennung des Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden können [14]. Dementsprechend gibt es kein Screening-Verfahren auf Blasenkrebs und die Diagnose wird in der Regel erst gestellt, wenn die ersten Symptome aufgetreten sind und die Patienten beim Arzt vorstellig werden [20]. Bei

Hochrisikogruppen (starke Raucher, berufsbedingte Exposition gegenüber Kanzerogenen) kann ein Screening auf Mikrohämaturie eine frühe Diagnose ermöglichen [14]. Da die Beschwerden oft unspezifisch sind (siehe Abschnitt 3.2.1.2), erfolgt die differenzialdiagnostische Abgrenzung und die finale Diagnose über verschiedene Untersuchungen. Es kommen Urinzytologie, Zytoskopie, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren (Sonografie oder Computertomographie (CT)) zum Einsatz.

Über eine sonografische Untersuchung der ableitenden Harnwege werden Harnstau und Harnsteine differenzialdiagnostisch ausgeschlossen [12, 14]. Die Urinzytologie ermöglicht die zellbasierte Analyse von malignen Urothelzellen im Urin. Die Spezifität der Methode ist gut, die Sensitivität dieser Untersuchung ist hingegen abhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors, aber auch von der Erfahrung und Fähigkeit des Untersuchers und als alleinige diagnostische Methode daher unzureichend [12-14, 16]. Die Weißlicht-Zystoskopie ist das Standardverfahren in der Primärdiagnostik des Blasenkarzinoms [14].

Im Rahmen der Zystoskopie kann bereits eine transurethrale Resektion des Tumors durchgeführt werden [3]. Dies dient der Diagnosesicherung und der Bestimmung des Tumorstadiums sowie des Differenzierungsgrades. Bei frühen Stadien wird bereits zu diesem Zeitpunkt eine vollständige Entfernung des Tumors angestrebt [16]. Zeigt die Untersuchung des entnommenen Gewebes, dass Tumorzellen den Detrusormuskel infiltriert haben, spricht dies für eine fortgeschrittene Erkrankung [16]. Bevor die Behandlung des MIBC eingeleitet wird, sollte ein vollständiges Staging des Tumors vorliegen [11].

Zur weiteren Charakterisierung des Tumors, zur Untersuchung der Harnwege und Lymphknoten auf bösartige Neubildungen und zum Nachweis von Fernmetastasen ist gerade in fortgeschritteneren Erkrankungsstadien oft auch der Einsatz von bildgebenden Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig [12-14, 16].

3.2.1.4 Risikofaktoren

Wesentliche Risikofaktoren

Das Erkrankungsrisiko für Harnblasenkarzinome steigt mit höherem Alter, zudem sind Männer deutlich häufiger betroffen als Frauen (Verhältnis ca. 3 zu 1) [5, 9]. In der Literatur sind darüber hinaus eine Reihe von externen Risikofaktoren beschrieben, die die Entstehung von Harnblasenkarzinomen begünstigen (siehe Tabelle 3-4), ein Großteil der Patienten erkrankt aber, ohne dass zuvor eine offensichtliche Exposition gegenüber einem solchen Risikofaktor stattgefunden hat [9].

In westlichen Ländern ist der wichtigste bekannte externe Risikofaktor für die Entwicklung von Harnblasenkarzinomen das Rauchen (sowohl aktiv als auch passiv) [2-4, 7]. Rauchen wird für ca. 50 % der Harnblasenkarzinome verantwortlich gemacht. Sowohl das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Ausmaß des Tabakkonsums als auch die Wahrscheinlichkeit für eine aggressivere Form des Blasenkarzinoms [6, 9].

Tabelle 3-4: Risikofaktoren für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen (nach [3, 5, 14])

	Risikofaktor
Patientencharakteristika	Höheres Lebensalter
	Männliches Geschlecht
	Genetische Prädisposition
Verhalten	Zigarettenrauchen
	Unausgewogene Ernährung (viel Fett, wenig Obst)
	Hoher Alkoholkonsum
Exposition (Umwelt)	Arsen im Trinkwasser
	Chlor im Trinkwasser
	Luftverschmutzung
Exposition (Beruf)	Aromatische Amine
Chronische Infektion	Chronische Harnwegsinfektion
	Chronische Nieren- und Blasensteine
	Dauerkatheter
	Schistosomiasis
Iatrogen	Computertomographie in jungen Jahren
	Behandlung mit Cyclophosphamid
	Bestrahlung des Beckens
	Behandlung mit Phenacetin
	Behandlung mit Pioglitazon
	Aristolochiasäure[a]
[a]Aristolochiasäure ist bekannt genotoxisch und kanzerogen, die Abgabe ist als bedenklich einzustufen. Entsprechende Präparate werden heutzutage in Deutschland nicht mehr vertrieben.	

Harnblasenkarzinom als Berufskrankheit

Im 20. Jahrhundert war die Exposition gegenüber spezifischen chemischen Substanzen im beruflichen Umfeld ein wichtiger und anerkannter Risikofaktor für das Entwickeln von Harnblasenkarzinomen. In diesem Kontext sind vor allem aromatische Amine und Arsen als bekannte Kanzerogene zu nennen. Da diese Substanzen im europäischen Raum mittlerweile kaum bis gar nicht mehr zum Einsatz kommen, sind durch sie bedingte berufsbedingte Erkrankungsfälle nicht mehr häufig, kommen jedoch aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Exposition und Beginn der Erkrankung durchaus noch vor. Auch Naturstoffe wie Aristolochiasäure können die Entstehung eines Tumors in der Harnblase verursachen [2, 4, 14].

Sonstige Risikofaktoren

Ereignisse in der medizinischen Vorgeschichte können das Erkrankungsrisiko beeinflussen, so können die Behandlung mit Zytostatika sowie Strahlentherapien in der Köperregion (z. B. des kleinen Beckens) oder die Behandlung mit Arzneimitteln wie Cyclophosphamid oder

Pioglitazon zu einem erhöhten Risiko führen. Gleichermaßen können chronische Entzündungen der Blasenschleimhaut die Entstehung von Harnblasenkarzinomen begünstigen [2, 4].

Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung und Arsen oder Chlor im Trinkwasser werden ebenfalls als Risikofaktoren benannt. Eine genetische Prädisposition, die die Empfindlichkeit gegenüber Karzinogenen verstärkt, kann das Risiko zusätzlich erhöhen [2, 4].

3.2.1.5 Natürlicher Verlauf und Prognose

Harnblasenkarzinom

Für die Prävention des Harnblasenkarzinoms gibt es, bis auf die Expositionsminimierung gegenüber den zuvor genannten Risikofaktoren, keine validierten Maßnahmen [14]. Das Erkrankungsrisiko nimmt – wie bei vielen Tumorerkrankungen – mit einem höheren Lebensalter zu. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2023 in Deutschland bei 77 Jahren für Frauen und 74 Jahren für Männer [2-4]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, ist für Patienten beider Geschlechter bis zum 45. Lebensjahr sehr gering (siehe Abschnitt 3.2.3.3). Auch wenn die Erkrankung bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen, ist die Prognose für Frauen schlechter. Dies wird vorwiegend einer Verzögerung bei der Diagnose zugeschrieben, d. h. einem weiter fortgeschrittenen Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose [17]. Das Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose ist auch der Faktor, der den weiteren Krankheitsverlauf bzw. die Prognose der Patienten wesentlich bestimmt [3, 18].

Das Harnblasenkarzinom ist eine Krebserkrankung mit einer hohen Rezidiv- und Progressionsrate [14]. Das Ausmaß der Symptome, wie früh oder wie ausgeprägt z. B. eine Hämaturie auftritt, korreliert dabei jedoch nicht mit der Größe des Tumors, bzw. mit dem vorliegenden Krankheitsstadium [20]. Der Großteil der Patienten hat bei Diagnose ein NMIBC und damit die Möglichkeit einer lokalen Entfernung des Tumors. Nach der Operation sind jedoch Nachbeobachtungen erforderlich, da häufig Rezidive auftreten [9]. Tumoren, die die Basalmembran durchbrochen und in den Detrusormuskel eingedrungen sind (MIBC), sind hingegen sehr aggressiv und benötigen eine frühe Intervention, um eine Heilung noch zu ermöglichen [3]. Bei Patienten mit MIBC sind Progression und Metastasierung sehr wahrscheinlich [9]. Im metastasierten Stadium gibt es dann keinen kurativen Therapieansatz mehr und die Prognose ist schlecht [7, 14, 21]. Die unterschiedliche Prognose in Abhängigkeit vom Stadium bei Diagnose zeigt sich in den stark abweichenden 5-Jahres-Überlebensraten (siehe Abbildung 3-2): Das Spektrum reicht von einer 5-Jahres-Überlebenrate von ca. 80 % bei Patienten mit NMIBC über ca. 40 bis 50 % beim MIBC bis hin zu < 10 % beim metastasierten Harnblasenkarzinom.

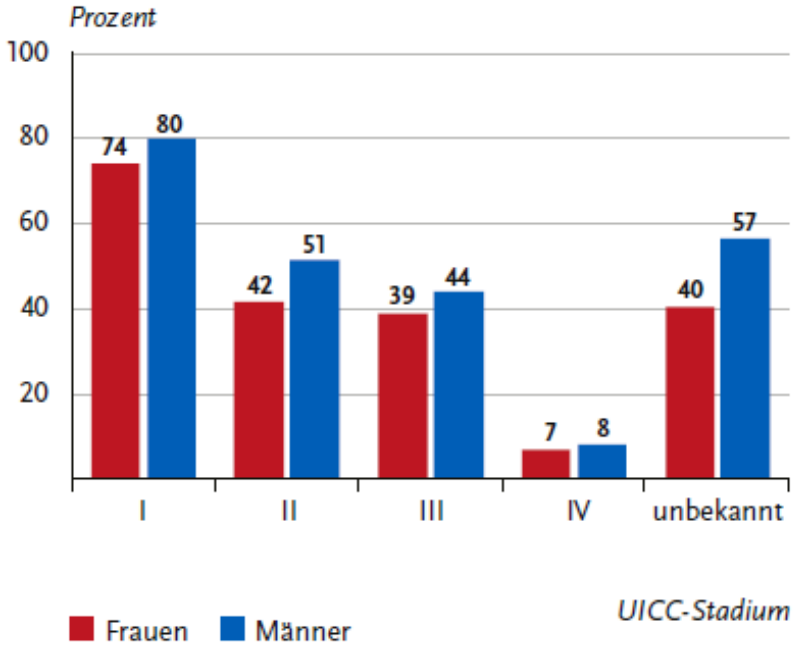


Abbildung 3-2: 5-Jahres-Überlebensrate nach Stadium

Quelle: Die Abbildung wurde dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland“ [4] entnommen.

Muskelinvasives Blasenkarzinom

Das resezierbare MIBC ist eine heterogene Erkrankung: Bei ca. einem Drittel der Fälle ist nur die Muskelschicht betroffen (lokal begrenzte Tumoren), ca. zwei Drittel der Tumoren haben sich bereits über die Harnblase hinaus oder in angrenzende Organe ausgebreitet (lokal fortgeschrittene Tumoren) [22]. Von der Ziel-population sind Patienten mit und ohne Lymphknotenbefall umfasst (T2–T4aN0, M0/T1–T4aN1M0). In Deutschland haben ca. zwei Drittel der MIBC-Patienten einen positiven Lymphknotenstatus [22]. Beide Faktoren, fortgeschrittene Ausdehnung des Primärtumors und Lymphknotenbefall, sind unabhängig voneinander Indikatoren für eine schlechte Prognose der Patienten. Insgesamt liegt das 5-Jahres-Überleben der Patienten in Deutschland bei unter 50 % (siehe Abbildung 3-2), unbehandelt führt ein MIBC in der Regel innerhalb von 2 Jahren zum Tod [19].

Für Patienten mit resezierbarem MIBC stellt die radikale Zystektomie in Verbindung mit einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie des Beckens derzeit den Therapiestandard mit kurativer Zielsetzung dar [14]. Trotz radikaler Zystektomie bilden sich bei bis zu 65 % der Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom innerhalb weniger Jahre nach Diagnosestellung Metastasen [23-25], in der Regel in einem Zeitraum von 2 Jahren [24, 26]. Die mittlere Zeit von Zystektomie bis Rezidiv beträgt 14,6 Monate [26]. Das Rezidivrisiko nach radikaler Zystektomie ist von der pathologischen Tumorkategorie (pT), dem Lymphknoten-status (pN) und dem Resektionsstatus abhängig [14, 17].

3.2.1.6 Therapie des Muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Radikale Zystektomie

Der Therapiestandard bei Patienten mit MIBC ist die radikale Zystektomie inklusive Entfernung der pelvinen Lymphknoten [11-17]. Das Ziel dieses Eingriffes ist es, die Tumormasse vollständig zu entfernen (kurativ). Die radikale Zystektomie ist ein riskanter Eingriff mit Beeinträchtigung der Lebensqualität, sie ist jedoch „obligater Bestandteil eines kurativen Konzeptes beim lokalisierten, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom“ [12]. Aufgrund der Aggressivität und der hohen Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung, scheitert die Kuration trotz der verfügbaren Maßnahmen jedoch bisher bei bis zu 65 % der Patienten [25, 27-29]. Aus demselben Grund soll eine radikale Zystektomie möglichst schnell, vorzugsweise innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung, erfolgen [11, 13, 14].

Die radikale Zystektomie gilt derzeit als Standardtherapie, weil durch sie die besten Ergebnisse in Bezug auf das Ereignisfreie Überleben (EFS), sowie das Gesamtüberleben (OS), erreicht werden können und somit die höchste Chance auf eine Heilung besteht. Die Erfolgsrate der radikalen Zystektomie und damit das Überleben der Patienten kann – sofern die Patienten für eine solche Behandlung geeignet sind – durch systemische Therapien verbessert werden. Die bisher verfügbaren Wirkstoffe leisten dies jedoch noch nicht in einem zufriedenstellenden Ausmaß bzw. kommen für viele Patienten nicht infrage.

Neoadjuvante, adjuvante und perioperative systemische Therapien

In den Leitlinien werden als systemische Therapie, die in Verbindung mit einer radikalen Zystektomie zum Einsatz kommen, sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Therapiekonzepte empfohlen. Die neoadjuvante Therapie hat grundsätzlich das Ziel, die Tumormasse bereits vor der Operation zu verringern und so eine frühe Tumorkontrolle und die Behandlung von potenziellen Mikrometastasen zu ermöglichen. In der Adjuvanz werden nach der Operation noch verbliebene Mikrometastasen behandelt und so das Risiko für Lokalrezidive und Fernmetastasen gesenkt. Die perioperative Therapie, d. h. sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante Behandlung, verbindet beide Ansätze und ist damit das Therapieschema, mit dem die besten Heilungsraten erwartet werden.

Die Leitlinien zur Therapie des Harnblasenkarzinoms empfehlen seit langem als Therapie der Wahl für Patienten mit MIBC eine neoadjuvante Therapie mit einem Cisplatin-haltigen Chemotherapieregime [12, 14-16, 24, 30]. Seit Juli 2025 ist mit Durvalumab erstmals eine perioperative Behandlung zugelassen, die aufgrund der Ergebnisse der NIAGARA-Studie mit hohem Empfehlungsgrad in die Leitlinien aufgenommen wurde [12, 15, 24]. Die perioperative Behandlung mit Durvalumab erfolgt in Kombination mit einer neoadjuvanten Gemcitabin/Cisplatin Therapie, so dass auch diese Therapieoption ausschließlich für Patienten infrage kommt, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.

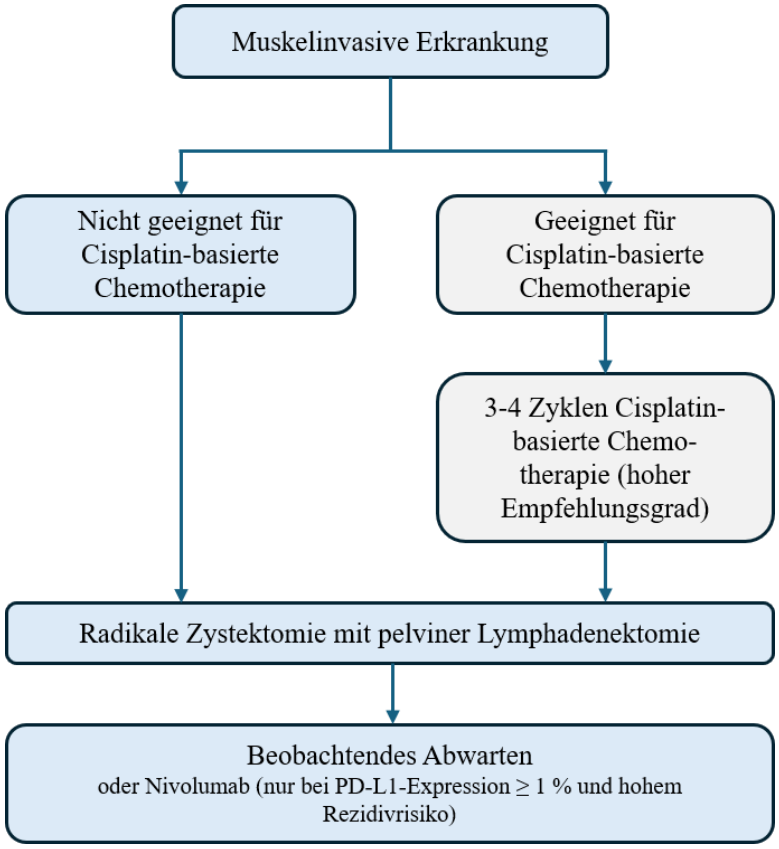


Abbildung 3-3: MIBC – Therapieempfehlungen

Quelle: Eigene Darstellung nach Empfehlungen der ESMO-Leitlinien von 2022 [16] und der deutschen S3-Leitlinie von 2025 [14]

Ungefähr 50 % der MIBC-Patienten sind allein aus medizinischen Gründen, vorwiegend aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion, nicht für die empfohlene Cisplatin-haltige Therapie geeignet (Zielpopulation). Ohne eine systemische Therapie haben Patienten ein höheres Rezidiv-, Progress- und Sterberisiko. Aus Mangel an Alternativen ist für diese Patienten seit vielen Jahren die alleinige radikale Zystektomie der Therapiestandard [7, 12, 16]. Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ist die erste perioperative und zielgerichtete Therapie, die für diese Patienten in der aktualisierten Leitlinie der EAU und bereits vor Zulassung als neuer Therapiestandard empfohlen wird [24].

Seit 2022 gibt es für Patienten mit MIBC mit hohem Rezidivrisiko und einer PD-L1Expression ≥ 1 % die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie mit Nivolumab. Das Rezidivrisiko ist hoch, wenn nach neoadjuvanter Cisplatin-haltiger Chemotherapie ein Tumorstatus ypT2-pT4 und/oder ypN1-3cM0 vorliegt oder, wenn keine neoadjuvante Therapie stattgefunden hat, bei einem Tumorstatus pT3-pT4 und/oder pN1-3cM0. Eine entsprechende Empfehlung ist bereits in die deutsche S3-Leitlinie und die EAU-Leitlinie aufgenommen worden [13, 14], dies schlägt sich jedoch noch nicht in allen internationalen Leitlinienempfehlungen und der therapeutischen Praxis nieder (siehe Abschnitt 3.1). Unabhängig von der Verfügbarkeit von Nivolumab ist der derzeitige im Versorgungsalltag

etablierte Therapiestandard für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, eine radikale Zystektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten.

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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapien

Das muskelinvasive Blasenkarzinom ist eine aggressive Erkrankung, die unbehandelt tödlich verläuft. Mit der radikalen Zystektomie gibt es zwar eine potenziell kurative Therapie, bei bis zu 65 % der Patienten tritt jedoch trotz einer radikalen Zystektomie ein Rezidiv auf, womit der kurative Ansatz bei diesen Patienten gescheitert ist [25, 27-29]. Ein Harnblasenkarzinom in den Stadien II und III führt daher bei mehr als der Hälfte der Patienten – trotz der verfügbaren Therapiemöglichkeiten – innerhalb von 5 Jahren zum Tod [4].

Die Aggressivität des Harnblasenkarzinoms wird durch das frühe Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung deutlich. Daten des Tumorregisters München (TRM) zeigen, dass unabhängig vom Stadium und unabhängig davon, ob es sich bei dem Rezidiv um ein Lokalrezidiv oder ein Fernrezidiv handelt, bis zu zwei Drittel der Rezidive bereits im 1. Jahr auftreten, bei ca. 90 % ist das Rezidiv bereits bis zum Ende des 2 Jahres aufgetreten (siehe Abbildung 3-4).

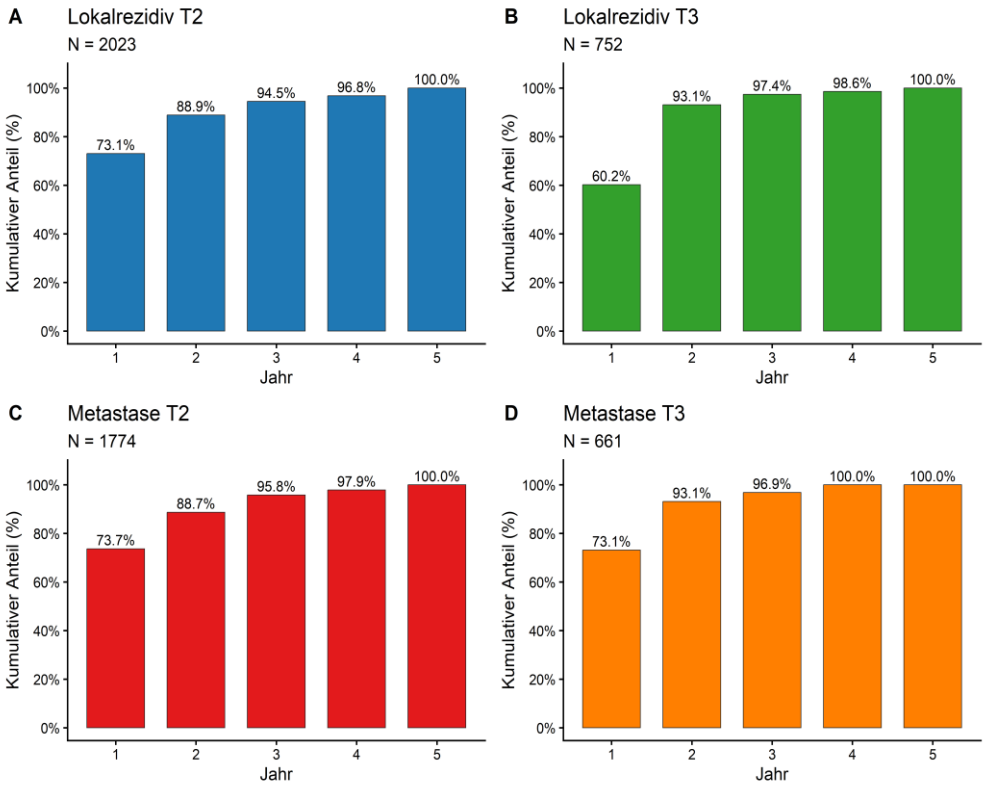


Abbildung 3-4: Auftreten von Rezidiven innerhalb von 5 Jahren

Legende: Dargestellt ist die approximierte kumulative Inzidenz nach Aalen–Johansen unter Berücksichtigung von Angaben zu konkurrierenden Ereignissen, basierend auf aggregierten Daten für die Zeitpunkte 1–5 Jahre, normiert auf den 5-Jahres-Wert (5 Jahre = 100%); Panel A (blau): Lokalrezidiv T2. Panel B (grün): Lokalrezidiv T3. Panel C (rot): Metastase T2. Panel D (orange): Metastase T3.
Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Tumorregisters München, Diagnosejahre 1998–2017 [31].

Für Cisplatin-ungeeignete Patienten gibt es aktuell nur limitierte Behandlungsoptionen (siehe Abschnitt 3.2.1.6): Der Therapiestandard ist eine alleinige RC, für viele Patienten ohne Alternative. Da die Patienten keine zusätzliche systemische Therapie erhalten, ist ihr Rezidivrisiko höher als das der Patienten, bei denen eine systemische Therapie möglich ist.

Nur für eine Teilpopulation (PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohes Rezidivrisiko) gibt es in Deutschland mit Nivolumab seit 2022 eine zugelassene systemische Therapie in der Adjuvanz [32]. Nivolumab hat in der Studie CheckMate274 statistisch signifikante und medizinisch relevante Vorteile zeigen können [33], hat sich bisher jedoch nicht als eindeutiger Therapiestandard in der deutschen Versorgungsrealität durchgesetzt [34]. Für weitere Immuncheckpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Atezolizumab) wurden ebenfalls Studien durchgeführt, die jedoch nicht zu einer europäischen Zulassung geführt haben [24, 35]. Die alleinige Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist derzeit nicht zufriedenstellend und der therapeutische Bedarf entsprechend unverändert hoch. Es werden dringend wirksame Therapien benötigt, die früh zu einer Tumorkontrolle führen und die Chance auf eine Heilung in einem breiten Patientenkollektiv erhöhen.

Der therapeutische Bedarf an Wirkstoffen mit einer besseren Wirksamkeit deckt sich mit der Einschätzung der betroffenen Patienten: In einer kürzlich veröffentlichten Studie zu Präferenzen von MIBC-Patienten hat sich die Verlängerung des Überlebens als das mit Abstand wichtigste Ziel der Patienten herausgestellt. Für das Erreichen dieses Ziels waren Patienten gewillt, bei Langzeitkomplikationen der Therapie und beim Körperbild Abstriche zu machen, obwohl auch diese Faktoren für sie wichtig waren [36]. Temporäre mit der Therapie verbundene Nebenwirkungen waren ein Aspekt, der auf die Therapieentscheidung keinen Einfluss hatte [36]. Das Ergebnis dieser Befragung zeigt, dass mit der Behandlung verbundene Einschränkungen von den Patienten in Kauf genommen werden, wenn die Therapie eine gute Wirksamkeit zeigt und ihre Überlebensprognose verbessert.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC; *antibody drug conjugate*), mit dem zytotoxischen Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) (siehe Modul 2) [37-39]. Durch die hohe Wirksamkeit von MMAE in Kombination mit der Steuerung der Payload-Freisetzung und der damit verbundenen lokalisierten Zytotoxizität kann Enfortumab vedotin Harnblasenkrebszellen sehr effektiv und gezielt bekämpfen.

Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ist die erste Therapie, die für die perioperative Behandlung von MIBC-Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen, zugelassen wurde. Damit bietet die neue Therapie eine erhöhte Chance für eine erfolgreiche Kuration zusammen mit einer radikalen Zystektomie bei Patienten, für die besonders dringend wirksame Therapien benötigt werden. Zusätzlich stellen Patienten der Zielpopulation ein vulnerables, älteres Patientenkollektiv mit häufigen Komorbiditäten dar. Als die Zulassungsstudie EV-303 initiiert wurde, hatte es seit über 25 Jahren keine substanzielle Verbesserung des Überlebens dieser Patienten gegeben. Mit der Studie EV-303 liegt nun Evidenz für die Wirksamkeit einer systemischen Therapie für diese Patienten vor. In der Studie betrug das mediane Alter der Patienten 73 Jahre und über 80 % der Patienten waren aus medizinischen Gründen nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet, da sie entsprechende körperliche Einschränkungen hatten (eingeschränkte Nierenfunktion, Hörschädigung, Herzinsuffizienz und/oder ECOG PS von 2).

Neben einem frühzeitigen Behandlungsbeginn bietet ein aufeinander abgestimmtes neoadjuvantes und adjuvantes Therapiekonzept die beste Möglichkeit der Verhinderung von Rezidiven, aus diesem Grund wurde Enfortumab vedotin gemeinsam mit Pembrolizumab als perioperative Therapieoption untersucht. Die gute Wirksamkeit, die in der Studie EV-303 bei Patienten gezeigt wurde, für die es kaum Therapiemöglichkeiten gibt, hat dazu geführt, dass Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab von der aktualisierten EAU-Leitlinie bereits als neuer Therapiestandard für MIBC-Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, empfohlen wird [24]. Die Studienergebnisse und der darauf beruhende Zusatznutzen sind in Modul 4 dargestellt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die der Bewertung zugrundeliegende Erkrankung ist das resezierbare MIBC, d. h. Patienten mit Diagnose C67 (Blasenkarzinom) in Stadium II oder III (siehe Abschnitt 3.2.1.1). Für diese Erkrankung werden im Folgenden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz gemacht, eine Eingrenzung auf die über das zugelassene Anwendungsgebiet im Detail definierte Zielpopulation von Enfortumab vedotin erfolgt gemäß Dossiervorlage im sich anschließenden Abschnitt 3.2.4 zur Herleitung der Zielpopulation.

Die Angaben zu epidemiologischen Kennzahlen des Harnblasenkarzinoms basieren vorwiegend auf Datenbankabfragen über die Internetseite des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD). Das ZfKD erfasst Daten, die von den einzelnen Landeskrebsregistern gesammelt und übermittelt werden. Die Daten des ZfKD stellen für Deutschland die valideste Datenquelle für epidemiologische Kennzahlen in der Onkologie dar und werden daher – sofern entsprechende Daten verfügbar sind – als primäre Datenquelle herangezogen. Ergänzend wird auf Ergebnisse einzelner Landeskrebsregister und auf den Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren zurückgegriffen [40], z. B. für Detailangaben, die über das ZfKD nicht verfügbar sind, und zur Plausibilisierung der Daten.

Die epidemiologische Berichterstattung von vielen Krebsregistern umfasst zusätzlich zu tatsächlichen Harnblasenkarzinomen (C67) auch In-situ-Karzinome (D09.0) und Neubildungen unsicheren Verhaltens (D41.4). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt auch explizit, dass In-situ-Karzinome bei der epidemiologischen Berichterstattung berücksichtigt werden sollen [14]. Begleitende In-situ-Karzinome sind beim Harnblasenkarzinom ein wichtiger prognostischer Faktor (hohes Progressions- und Rezidivrisiko) und daher von bedeutsamem klinischen Interesse [7], woraus sich diese Besonderheit ergibt. Patienten mit diesen Diagnosen sind zwar nicht Teil des Anwendungsgebietes von Enfortumab vedotin, für die Betrachtung epidemiologischer Kennzahlen des Harnblasenkarzinoms ist jedoch zu beachten, dass Ergebnisse teilweise mit und teilweise ohne Berücksichtigung dieser Krebsvorstufen berichtet werden, wodurch sich die Angaben teilweise deutlich unterscheiden.

3.2.3.1 Inzidenz

Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (C67)

Pro Jahr erkranken ca. 17.000 bis 18.000 Menschen in Deutschland an einem bösartigen Harnblasenkarzinom (siehe Tabelle 3-5). Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms in Deutschland zeigt über den 10-Jahres-Zeitraum 2014 bis 2023 nur geringfügige Schwankungen.

In dem hier betrachteten 10-Jahres-Zeitraum wird eine in der Größenordnung gleichbleibende Inzidenzrate beobachtet. Die absoluten Fallzahlen steigen von 2014 bis 2021 zwar leicht an, der Trend setzt sich jedoch nicht weiter fort. Zudem ist in diesem Zeitraum auch ein Bevölkerungswachstum zu verzeichnen [41], die altersstandardisierten Inzidenzraten nehmen tendenziell eher ab (siehe Tabelle 3-5 und Abbildung 3-7).

Tabelle 3-5: Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (C67)

Jahr	Inzidenz (Fallzahl); C67	Rohe Rate; C67 (pro 100.000)	Altersstandardisierte Rate; C67 (pro 100.000)
2014	17.232	21,3	11,7
2015	17.604	21,6	11,8
2016	17.338	21,1	11,5
2017	17.614	21,3	11,5
2018	17.894	21,6	11,6
2019	18.228	21,9	11,6
2020	18.085	21,8	11,3
2021[a]	18.095	21,8	11,3
2022[a]	17.953	21,4	11
2023[a]	17.797	21,4	10,9

Datenbankabfrage vom 16.12.2025, www.krebsdaten.de, Diagnose C67, Stand: 05.09.2024; Altersgruppe 15–85+; Patienten bis < 30 Jahre sind insgesamt nicht in die Auswertung eingeflossen, weil pro Alterskategorie (jeweils 5 Jahre) < 5 Patienten registriert wurden.

Die „Rohe Rate“ gibt die Krankheitslast in der deutschen Bevölkerung an, d. h. die Erkrankungsfälle werden auf die Gesamtbevölkerung bezogen, ohne die Bevölkerungsstruktur mit einzubeziehen. Die altersstandardisierte Rate wird über eine Gewichtung altersspezifischer Raten in Bezug zu einer „Standardbevölkerung“ erhalten. Im Bericht des RKI wird die „alte Europastandardbevölkerung“ verwendet [2].

a: Die Angaben zur Inzidenz aus der Datenbank unterscheiden sich um wenige Fälle zu den Angaben für die Jahre 2021-2023 im aktuellen RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [2] Abweichungen wie diese sind darin begründet, dass bei „jeder Aktualisierung der Inzidenzschätzung der gesamte Datensatz im ZfKD neu analysiert wird“ [42].

Inzidenz des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (Stadium II und III)

Gemäß den Angaben in der Literatur sind ca. 20–30 % der inzidenten Patienten mit Harnblasenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium [8-10, 16]. Das MIBC entspricht den UICC-Stadien II und III (siehe Abschnitt 3.2.1).

Im Dezember 2025 wurde eine neue Version des Berichtes „Krebs in Deutschland“ veröffentlicht, in dem die Daten der Krebsregister auf nationaler Ebene für einen Dreijahreszeitraum aufgearbeitet sind [2]. Im betrachteten Diagnosezeitraum 2021–2023 wurden 32 % der männlichen Patienten und 26 % der weiblichen Patienten in einem entsprechenden Stadium diagnostiziert. Nicht berücksichtigt ist bei diesen Angaben, dass für ca. 40 % keine Daten vorlagen. Berücksichtigt man ausschließlich gültige Werte, (siehe Abbildung 3-5) so werden 59 % der Frauen bzw. 50 % der Männer mit Blasenkarzinom in den Stadien II und III neu diagnostiziert.

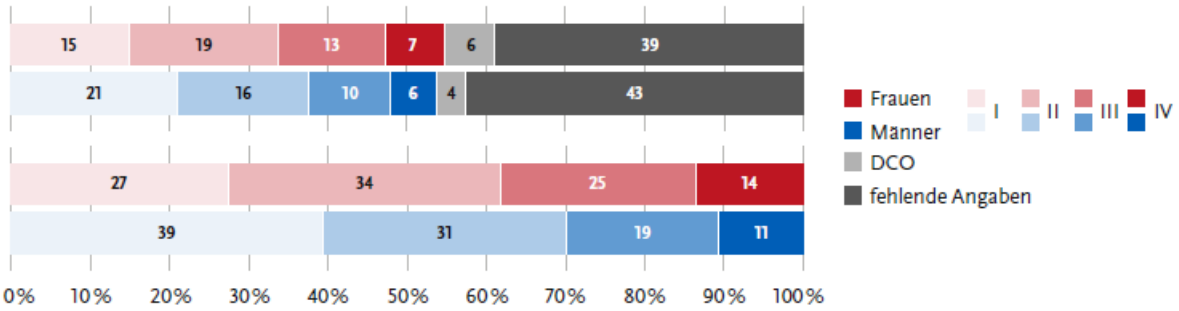


Abbildung 3-5: UICC-Stadienverteilung bei Erstdiagnose

Abbildung aus dem aktuellen RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [2; Seite 106]
DCO: *Death Certificate Only*; UICC: *Union internationale contre le cancer (Union for International Cancer Control)*

Für die Berechnung der Inzidenz des MIBC werden die Angaben unter ausschließlicher Berücksichtigung von Patienten mit gültigen Werten herangezogen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz (Fallzahlen) C67, Stadium II + Stadium III

		Inzidenz	**Stadium II**	**Stadium III**
		(Datenbankabfrage ZfKD)		
		2023		
Männer	Anteil	13.012	31 %	19 %
	Patientenzahl		4.034	2.472
Frauen	Anteil	4.794	34 %	25 %
	Patientenzahl		1.630	1.199
Gesamt	Patientenzahl	17.806	5.664	3.671
Summe Stadium II und Stadium III			**9.335 Patienten**	
Datenbankabfrage vom 17.12.2025, www.krebsdaten.de, Diagnose C67, Stand: 05.09.2024 Die Angaben zur Inzidenz aus der Datenbank unterscheiden sich um wenige Fälle zu den Angaben für die Jahre 2021-2023 im aktuellen RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [2; Seite 104] Abweichungen wie diese sind darin begründet, dass bei „jeder Aktualisierung der Inzidenzschätzung der gesamte Datensatz im ZfKD neu analysiert wird“ [42].				

Diskussion der Unsicherheit der Schätzung

Für die vorliegende Berechnung wurden die höheren der vom RKI berichteten Anteilswerte herangezogen, welche ausschließlich auf Basis der Patienten mit gültiger Angabe des Tumorstadiums ermittelt wurden. Diese Werte bilden jedoch nur dann die tatsächliche Verteilung ab, wenn sich die Stadienverteilung bei den Patienten mit fehlenden Werten von der Verteilung bei den Patienten mit gültigen Werten nicht relevant unterscheidet. Da eine eindeutige Dokumentation des Stadiums zum Zeitpunkt der Diagnose mit weiter fortgeschrittenem Stadium wahrscheinlicher ist, führt dieses Vorgehen wahrscheinlich zu einer Überschätzung der Anzahl der Patienten mit höherem Stadium. Laut Leitlinien ist es z. B. wichtig, dass die Behandlung des MIBC erst begonnen wird, wenn das Staging vorliegt [11], eine Aussage, die für das NMIBC nicht getroffen wird, so dass sich durch einen resultierenden Unterschied in der Dokumentation eine Überschätzung der Zielpopulation ergibt. Trotz dieser Unsicherheit werden die Angaben unter ausschließlicher Berücksichtigung der gültigen Werte herangezogen, da diese nach Abgleich mit den Daten einzelner Krebsregister und Angaben aus dem Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenzentren als in der Größenordnung plausibel erachtet werden (siehe folgender Abschnitt).

Plausibilisierung der Stadienverteilung anhand von Angaben aus anderen Quellen

1. Veröffentlichungen der Landeskrebsregister

Teilweise werden über die individuellen Register der einzelnen Bundesländer detaillierte zusätzliche Informationen veröffentlicht, die über das ZfKD nicht verfügbar sind. In einzelnen Bundesländern ist zudem der Anteil der Patienten mit fehlenden Angaben zur Klassifizierung niedriger. Für die Plausibilitätsprüfung der Angaben des RKI zur Stadienverteilung wurde geprüft, ob einzelne Landesregister Angaben zur Stadienverteilung machen und bei einem geringeren Anteil fehlender Werte eine genauere Schätzung der Anteilsverteilung zulassen.

Für die Diskussion epidemiologischer Kennzahlen für das MIBC werden nur Datenquellen bzw. Register herangezogen, in denen nicht nur die Ausdehnung des Primärtumors („T“), sondern auch die UICC-Stadien, explizit berichtet sind (für Unterschiede in der Klassifikation siehe Abschnitt 3.2.1.1). Ferner werden nur Berichte von Krebsregistern herangezogen, deren Berichterstattung die Diagnose C67 separat berücksichtigt, d. h. exklusive der Diagnosen D09.0 und D41.4. Darüber hinaus erfordert die Plausibilitätsprüfung der Angaben des RKI, dass die Fallzahlen getrennt für Männer und Frauen ausgewiesen werden, da sowohl bei der Häufigkeit (Inzidenz/Prävalenz) des Harnblasenkarzinoms als auch bei der Stadienverteilung bedeutsame geschlechtsspezifische Unterschiede zu beobachten sind (siehe Abschnitt 3.2.3.3).

Die Verteilung der UICC-Stadien ausschließlich auf Basis von Patienten mit der Diagnose C67 wird von den folgenden Landeskrebsregistern publiziert: Berlin, Brandenburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Rheinland-Pfalz, Saarland und Thüringen (siehe Tabelle 3-7) [43-49]. Vergleicht man über diese Landeskrebsregister hinweg die Angaben für beide Geschlechter zusammen, so kann man eine weitgehend vergleichbare Größenordnung der Anteilswerte beobachten. Eine Ausnahme bildet an dieser Stelle das Landeskrebsregister

Rheinland-Pfalz mit ggf. niedrigerer Belastbarkeit der Daten, da der Anteil fehlender Werte mit 45,6 % sehr hoch ist.

In den publizierten Daten der Landeskrebsregister Berlin und Brandenburg ist die Stadienverteilung analog zum RKI-Bericht für Patienten mit der Diagnose C67 und zusätzlich getrennt nach Geschlechtern dargestellt. Die Stichprobe dieser zwei Bundesländer ist insgesamt deutlich kleiner als die gesamtdeutschen Daten (922 Patienten mit Behandlungsort Berlin und 489 Patienten mit Behandlungsort Brandenburg), hat aber den Vorteil, dass eine geringere Unsicherheit in Bezug auf die Stadienverteilung besteht (maximal 10 % Patienten mit fehlender Klassifizierung). Die Werte dieser beiden Landeskrebsregister stimmen in Bezug auf Männer in Stadium II gut mit den Angaben des ZfKD überein, der Anteil der Frauen liegt etwas höher. Für Stadium III sind die Anteile niedriger als im Bericht „Krebs in Deutschland“ angegeben: Der Anteil liegt bei den Männern mit jeweils 13,9 % bzw. 16,5 % leicht unterhalb der 19 %, die im RKI-Bericht angegeben sind. Der Anteil der Frauen beträgt jeweils 13,9 % und 18,8 %, was einem berichteten Anteil von 25 % auf gesamtdeutscher Ebene gegenübersteht.

Die höheren Anteile gerade in Stadium III bei Quellen mit weniger Patienten ohne Klassifizierung bestätigen die Annahme, dass die verwendeten Angaben für Gesamtdeutschland vor allem für die höheren Stadien überschätzt sind. Insgesamt sind die Anteilswerte jedoch von einer Größenordnung, die die Daten des RKI-Berichts „Krebs in Deutschland“ – vor allem für Stadium II – plausibel erscheinen lässt.

Tabelle 3-7: Landeskrebsregister mit Angaben zur Verteilung der UICC-Stadien (nur C67)

		Jahr (Daten)	**Stadium 0**	**Stadium I**	**Stadium II**	**Stadium III**	**Stadium IV**	**Unbekannt/ nicht anwendbar**
RKI-Bericht (nur gültige Werte)	**Männer**	**2021-2023**		**39**	**31**	**19**	**11**	
	Frauen			**27**	**34**	**25**	**14**	
Berlin	Männer	2023		38,4	27,9	16,5	7,2	10,0
	Frauen			27,5	36,1	18,8	7,8	9,8
	Gesamt			35,4	30,2	17,1	7,4	10,0
Brandenburg	Männer	2023		41,8	30,1	13,9	6,8	7,4
	Frauen			32,8	39,4	13,9	8,8	5,1
	Gesamt			39,3	32,7	13,9	7,4	6,7
Hessen		2023		29,7	28,9	23,2	9,1	9,1
Mecklenburg-Vorpommern		2021		32,4	25,0	10,8	10,3	20,3
Rheinland-Pfalz		2024	9,0	18,8	13,8	8,4	6,1	43,8
Saarland		2022/2023		38,0	33,0	19,0	9,0	15,0
Thüringen		2023		33,3	27,3	21,3	9,7	8,3
Die Angaben wurde über eine Recherche der Internetseiten der einzelnen Landeskrebsregister erhalten [43-49].								

2. Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren

Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) versteht es als eine ihrer zentralen Aufgaben, den Behandlungsstandard für Krebspatienten in Deutschland auf einem hohen Niveau zu gewährleisten. Die Zertifizierung von spezialisierten Krebszentren gehört zur Wahrnehmung dieser Aufgaben dazu. Im Bereich der Zertifizierung für die Behandlung von Karzinomen der Harnblase gab es 58 zertifizierte Zentren im Jahr 2024, von denen 56 (96,6 %) im Jahresbericht von 2025 berücksichtigt werden konnten [40]. In diesen 56 Zentren wurden im Jahr 2023 insgesamt 7.204 Primärfälle mit Harnblasenkarzinom berichtet.

Tabelle 3-8: Jahresbericht der zertifizierten Krebszentren (2025) [40; Seite 8]

		Jahr (Daten)	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Gesamt
Primärfälle	Fälle	2023	3.508	1.398	1.292	711	295	7.204
	Anteil		48,7	19,4	17,9	9,9	4,1	100
			Verteilung abzüglich Patienten in Stadium 0					
	Anteil		-	37,7	35,0	19,2	8,0	3.696 (100 %)

Im Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenzentren sind die Patientenzahlen nicht separat für Männer und Frauen ausgewiesen. Die Angabe der Stadienverteilung erfolgt inklusive Stadium 0. Diese Patienten (Stadium 0) wurden für die vorliegende Betrachtung der Daten herausgerechnet, um einen Abgleich mit den verwendeten ZfKD-Daten zu ermöglichen. Mit 35 % der Patienten in Stadium II ist dieser Wert leicht höher, aber in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Angaben im Bericht „Krebs in Deutschland“ (31 % der Männer und 34 % der Frauen). In Stadium III entspricht die Angabe von 19,2 % der für Deutschland beschriebenen Angabe von 19 % der Männer. Dieser Wert liegt jedoch niedriger als der Wert von 25 %, der für die weiblichen Patienten angegeben ist. In der Dokumentation aus den zertifizierten Zentren ist nicht angegeben, für wie viele Patienten keine Stadieneinteilung vorliegt bzw. vorgenommen werden konnte. Insgesamt sind die Anteilswerte in guter Übereinstimmung mit den Angaben der Publikation „Krebs in Deutschland“ und unterstützen somit deren Validität.

Fazit zur Inzidenz

Im Jahr 2023 wurden in Deutschland 17.806 Patienten mit der Diagnose C67 (Harnblasenkarzinom) gemeldet. 9.335 dieser Patienten (entsprechend 52,4 %) wurden im Stadium II oder III diagnostiziert und sind somit potenziell Teil der Zielpopulation von Enfortumab vedotin (siehe Tabelle 3-6).

3.2.3.2 Prävalenz

Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67)

In der folgenden Tabelle 3-9 ist die 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms für die Jahre 2014 bis 2023 angegeben. Die 5-Jahresprävalenz des Harnblasenkarzinoms lag im betrachteten 10-Jahreszeitraum kontinuierlich in einem Korridor zwischen 52.000 und 54.000 Patienten, mit einer leichten Zunahme bis 2019 und anschließend einer leichten Abnahme. Die rohe Rate der Prävalenz hat von 2014 bis 2023 leicht abgenommen. Eine relevante Zu- oder Abnahme ist nicht zu beobachten.

Tabelle 3-9: Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67)

	5-Jahres-Prävalenz	
Jahr	**Fallzahl; C67**	**Rohe Rate; C67 (pro 100.000)**
2014	52.793	65
2015	53.037	64,5
2016	53.217	64,5
2017	53.269	64,3
2018	53.511	64,5
2019	53.852	64,8
2020	53.697	64,6
2021	53.365	64,1
2022	52.823	63,6
2023	52.345	62,7
Datenbankabfrage vom 07.01.2026, www.krebsdaten.de, Diagnose C67, Stand: 05.09.2024		

Über die Datenbank des ZfKD lassen sich als Maßzahlen für die Prävalenz die Fallzahlen für 1 Jahr sowie für die Intervalle 2, 3, 5, 10, 15, 20 und 25 Jahre ausgeben. Die Werte sind jeweils definiert als die Patienten, die in dem beobachteten Zeitraum erkrankten und am Ende des Intervalls noch am Leben waren. In der folgenden Tabelle 3-10 ist exemplarisch die 1-, 5- und 10-Jahresprävalenz des Harnblasenkarzinoms in Deutschland über einen Zeitraum von 10 Jahren angegeben. Die Beobachtung, dass die 1-Jahresprävalenz mit ca. 14.500 Patienten niedriger ist als die Inzidenz (ca. 18.000 Patienten) zeigt, dass ein relevanter Anteil der Patienten im ersten Jahr nach Diagnose bereits verstirbt. Die Mortalität von Patienten mit Harnblasenkarzinom ist direkt vom Stadium bei Diagnose abhängig (siehe Abschnitt 3.2.1.5). Sehr deutlich sieht man diesen Effekt am 5-Jahres-Überleben, welches im Bericht „Krebs in Deutschland“ aufgeschlüsselt nach Tumorstadium bei Diagnose dargestellt ist (siehe Abbildung 3-2 in Abschnitt 3.2.1.5): Während von Patienten mit Diagnose in Stadium I nach 5 Jahren noch fast 80 % überlebt haben, waren es in Stadium II und III weniger als 50 %. Bei Patienten mit Stadium IV bei Diagnose sinkt dieser Anteil auf < 10 %.

Tabelle 3-10: 1-, 5- und 10-Jahresprävalenz des Harnblasenkarzinoms

Jahr	1-Jahresprävalenz	5-Jahresprävalenz	10-Jahresprävalenz
2014	14.450	52.793	83.396
2015	14.827	53.037	83.683
2016	14.653	53.217	83.754
2017	14.648	53.269	83.881
2018	14.861	53.511	83.949
2019	14.994	53.852	84.374
2020	14.859	53.697	84.301
2021	14.655	53.365	84.079
2022	14.399	52.823	83.483
2023	14.554	52.345	83.087
Datenbankabfrage vom 20.01.2026, www.krebsdaten.de, Diagnose C67, Stand: 19.11.2025			

Prävalenz des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC)

Die deutschen Krebsregister berichten die Verteilung der UICC-Stadien nicht für die prävalenten Patienten. Die Übertragung der Verteilung bei Diagnose (Inzidenz) auf die prävalenten Patienten ist nicht sachgerecht, da in Abhängigkeit des Stadiums bei Diagnose relevante Unterschiede hinsichtlich Heilungschancen und Mortalitätsrisiko der Patienten bestehen (siehe Abschnitt 3.2.1.5). Aufgrund der fehlenden Information zu der Stadienverteilung bei aktuell erkrankten Patienten, wird die Prävalenz des MIBC an dieser Stelle nicht quantifiziert.

3.2.3.3 Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Altersspezifische Unterschiede

Harnblasenkarzinome sind eine Erkrankung des höheren Lebensalters, über 90 % der im Jahr 2023 diagnostizierten Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose über 60 Jahre alt. Bis zum Alter von 25 Jahren sind in den Krebsregistern weniger als 5 Fälle pro Alters- und Geschlechtskategorie gelistet (keine Daten angegeben). Bis zu einem Alter von 45 Jahren ist das Erkrankungsrisiko sehr gering, das mittlere Erkrankungsalter lag 2023 bei 77 Jahren bei Frauen und 74 Jahren bei Männern [2]. Die Altersverteilung der neu diagnostizierten Patienten ist in Abbildung 3-6 grafisch dargestellt.

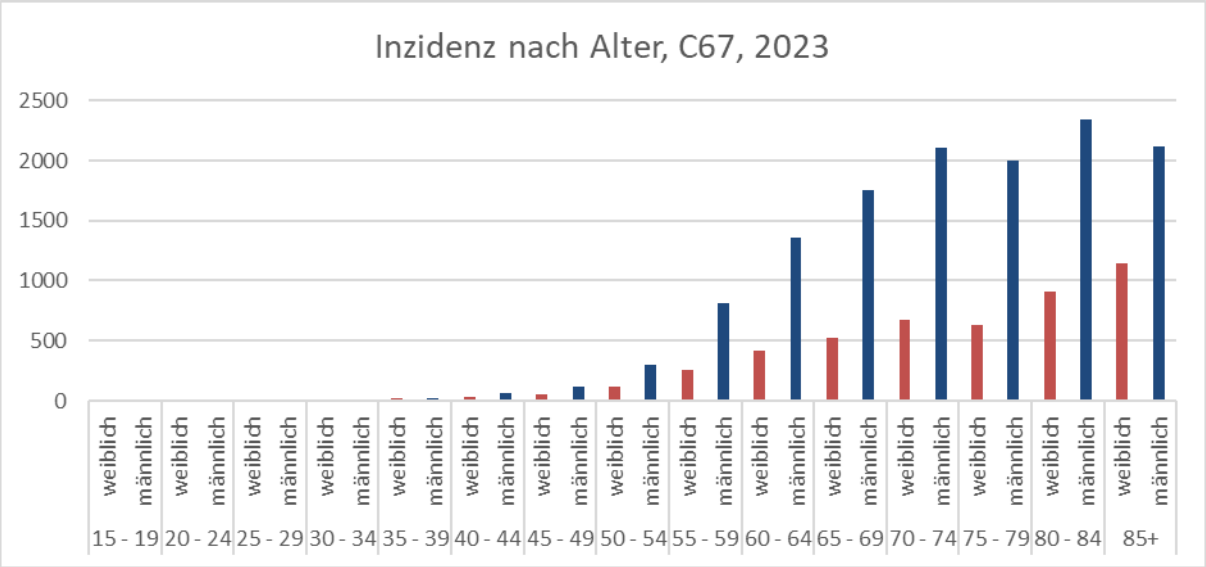


Abbildung 3-6: Inzidenz nach Alter (Datenbankabfrage ZfKD vom 16.12.2025, Datenstand: 05.09.2024)

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das Verhältnis ist ungefähr drei zu eins [9]. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede sind sowohl in Bezug auf die Inzidenz (siehe Tabelle 3-11) als auch in Bezug auf die Prävalenz (siehe Tabelle 3-12) zu beobachten.

Tabelle 3-11: Harnblasenkarzinom, C67, Inzidenz nach Geschlecht

Inzidenz 2014 – 2023		
	weiblich	**männlich**
2014	4.499	12.743
2015	4.640	12.977
2016	4.601	12.752
2017	4.683	12.943
2018	4.689	13.217
2019	4.833	13.404
2020	4.909	13.190
2021	4.881	13.228
2022	4.888	13.074
2023	4.794	13.012
Datenbankabfrage vom 20.01.2026, www.krebsdaten.de, Diagnose C67, Stand: 19.11.2025		

Tabelle 3-12: Harnblasenkarzinom, C67, 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht

Inzidenz 2014 – 2023		
	weiblich	**männlich**
2014	12.389	40.404
2015	12.322	40.715
2016	12.360	40.857
2017	12.398	40.871
2018	12.451	41.060
2019	12.632	41.220
2020	12.709	40.988
2021	12.652	40.713
2022	12.585	40.238
2023	12.457	39.888
Datenbankabfrage vom 20.01.2026, www.krebsdaten.de, Diagnose C67, Stand: 19.11.2025		

In der folgenden Abbildung 3-7 ist die Entwicklung der Inzidenzrate separat für Männer und Frauen für den Zeitraum 2014–2023 grafisch dargestellt. Für beide Geschlechter wird eine nahezu konstante Inzidenzrate beobachtet.

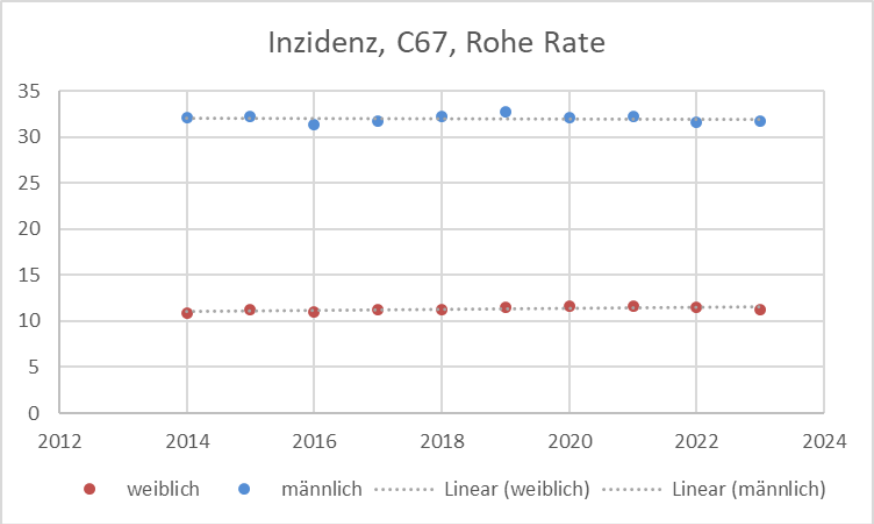


Abbildung 3-7: Entwicklung der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (C67) über den 10-Jahres-Zeitraum 2014–2023, basierend auf den rohen Raten, getrennt nach Geschlecht

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 gegebenenfalls 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 3-13: 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)**
Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab	1.901–2.368	1.692–2.108

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 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.

3.2.4.1 Vorgehensweise zur Berechnung der Größe der Zielpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation), das im vorliegenden Dossier betrachtet wird, lautet:

„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“ [50].

Die Zielpopulation umfasst Patienten, die folgende Kriterien erfüllen:

- Alter ≥ 18 Jahre (erwachsene Patienten)
- Diagnose MIBC, d. h. C67 und Stadium II oder Stadium III (Schritt 1 und 2)
- Radikale Zystektomie (Schritt 3)
- Nicht geeignet für oder Ablehnung einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie (Schritt 4)

Das Harnblasenkarzinom ist eine Erkrankung des höheren Alters. Die Datenbankabfragen auf der Internetseite des ZfKD haben ergeben, dass es keine oder sehr wenige pädiatrische MIBC-Patienten gibt (siehe Abschnitt 3.2.3.3). Auf Basis dieser Daten kann mit großer Sicherheit angenommen werden, dass in nahezu allen beobachteten Fällen die Patienten in einem Alter ≥ 18 Jahre und daher gemäß ihres Alters Teil der Zielpopulation von Enfortumab vedotin sind. Dementsprechend wird auf eine Alterseinschränkung bei der Herleitung der Zielpopulation verzichtet.

Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Größe der Zielpopulation sind in der folgenden Abbildung 3-8 dargestellt und werden in Abschnitt 3.2.4.2 beschrieben.

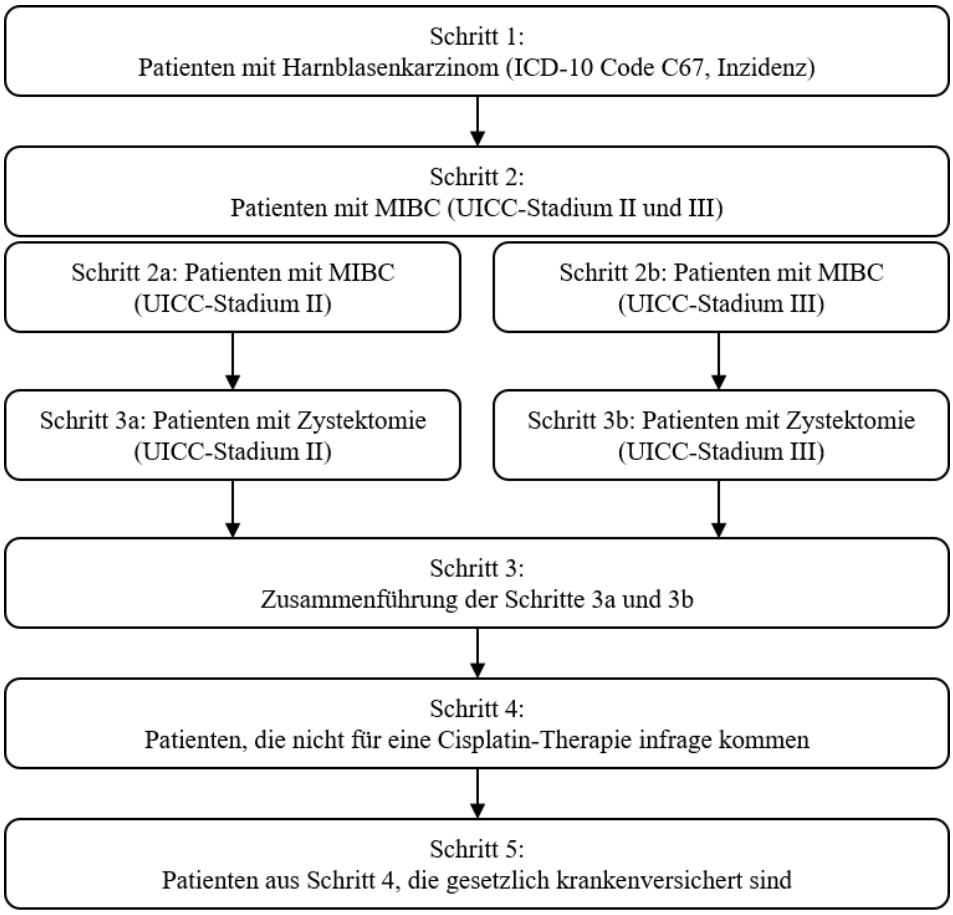


Abbildung 3-8: Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation für Enfortumab vedotin (MIBC, radikale Zystektomie, Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen)

3.2.4.2 Schrittweise Berechnung der Größe der Zielpopulation

3.2.4.2.1 Schritte 1 und 2: Diagnose MIBC, d. h. C67 und Stadium II oder Stadium III

Die Inzidenz der Patienten mit MIBC wurde in Abschnitt 3.2.3 für das Jahr 2023 auf 9.335 Patienten quantifiziert. Davon befinden sich 5.664 Patienten in Stadium II und 3.671 Patienten in Stadium III. Die Angaben basieren auf einer Datenbankabfrage, sowie den Werten, die vom RKI im Jahr 2025 erschienenen Bericht „Krebs in Deutschland“ [2] publiziert sind (siehe Abschnitt 3.2.3).

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung (Schritt 1 und Schritt 2)

Angaben aus einzelnen Landeskrebsregistern sowie aus zertifizierten Harnblasenkrebszentren wurden zur Plausibilisierung der Inzidenzdaten herangezogen. Insgesamt erscheinen die Angaben plausibel, wenn auch von der Tendenz her eher überschätzt (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.2.3.1).

Der Großteil der Patienten mit MIBC wird in diesem Stadium bei der Primärdiagnose vorstellig, eine Vorgeschichte mit NMIBC ist nicht die Regel [16], es gibt jedoch auch Patienten, die nach NMIBC bei Erstdiagnose einen Progress in ein muskelinvasives Stadium erfahren. Die Nichtberücksichtigung dieser Patienten führt zu einer potenziellen Unterschätzung der Größe der Zielpopulation. Insgesamt liegen somit sowohl überschätzende als auch unterschätzende Faktoren vor.

3.2.4.2.2 Schritt 3: Patienten mit MIBC und mit Eingriff „Radikale Zystektomie“

Radikale Zystektomien stellen operative Eingriffe dar, die vorwiegend, aber nicht ausschließlich, bei Patienten mit Harnblasenkarzinomen durchgeführt werden [51]; z. B. bei Patienten mit interstitieller Zystitis [52].

Eine radikale Zystektomie kann sowohl bei Patienten mit NMIBC, MIBC als auch mit metastasiertem Harnblasenkarzinom durchgeführt werden [53]. Der Anteil an Patienten, bei denen dieser Eingriff durchgeführt wird, ist je nach vorliegendem UICC-Stadium sehr unterschiedlich. Ein großer Teil der Patienten, bei denen eine radikale Zystektomie vorgenommen wird, ist auch Teil der Zielpopulation von Enfortumab vedotin, d. h. es handelt sich um Patienten mit Harnblasenkarzinom in Stadium II oder III. Für diese Patienten ist die radikale Zystektomie die übereinstimmend empfohlene Standardtherapie (siehe Abschnitt 3.2.1.6).

Bei Patienten in Stadium I und IV spielt die radikale Zystektomie im Vergleich zu MIBC-Patienten eine untergeordnete Rolle, kann aber auch eine relevante Therapieoption sein, z. B. dann, wenn trotz Stadiums I ein sehr hohes Progressionsrisiko vorliegt (“Frühzystekomie“) [14, 16] oder der Eingriff in Stadium IV zur Symptomlinderung empfohlen wird („palliative Zystektomie“) [14]. Trotz eines geringeren prozentualen Anteils an Patienten (ca. 10 %, Abbildung 3-9), die sich in Stadium I einer Zystektomie unterziehen, können gerade diese einen relevanten Anteil an der Gesamtheit an Patienten mit Zystektomien ausmachen, da die Prävalenz dieser Patienten insgesamt deutlich höher ist als die der Patienten in fortgeschritteneren Stadien (siehe Abschnitt 3.2.3.2).

Anhand der publizierten Daten des Tumorregisters Sachsen-Anhalt (Abbildung 3-9) zeigt sich der unterschiedliche Anteil an radikalen Zystektomien je nach Tumorstadium [54]. Während sich ca. 70 % (Berücksichtigung als Spanne von 65 % bis 75 %) der Patienten in Stadium III einer radikalen Zystektomie unterziehen, sind es nur ca. 30 % der Patienten in Stadium II (Berücksichtigung als Spanne von 25 % bis 35 %). Bei Patienten in Stadium II ist hingegen eine transurethrale Resektion des Blasentumors ein deutlich häufigerer operativer Eingriff. Ausgehend von dieser Datenlage wird die Anzahl der Patienten mit radikaler Zystektomie differenziert nach UICC-Klassifizierung bestimmt (Schritt 3a und Schritt 3b) und eine Anzahl von 1.416 bis 1.982 Patienten in Stadium II sowie von 2.386–2.753 Patienten in Stadium III ermittelt. Eine Zusammenführung der Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b ergibt insgesamt eine Patientenzahl von 3.802 bis 4.735 Patienten. Dies entspricht 41–51 % der Patienten mit MIBC.

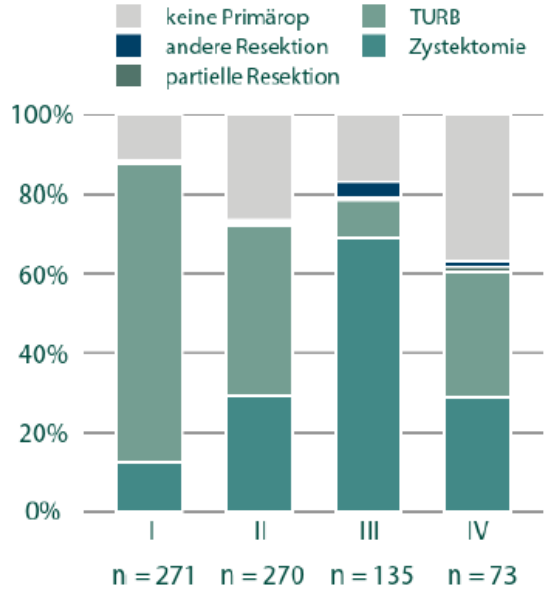


Abbildung 3-9: Angaben zu durchgeführten Primärtumoroperationen (Angaben des Landeskrebsregisters Sachsen-Anhalt), Anteil an Primärtumor-Operationen

Quelle: Abbildung des Landeskrebsregisters Sachsen-Anhalt [54; Seite 143]

TURB: transurethrale Blasenresektion (5-573); Zystektomie (5-576); partielle Resektion (5-575); andere Resektion (5-687, 5-574)

Tabelle 3-14: Anzahl an Patienten mit radikaler Zystektomie basierend auf Angaben aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt

	Anzahl an Patienten	**Anteil an Zystektomien**	**MIBC-Patienten mit radikaler Zystektomie**
Stadium II	5.664	25–35 %	1.416–1.982
Stadium III	3.671	65–75 %	2.386–2.753
Summe			3.802–4.735

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung (Schritt 3)

Die Anteile von jeweils ca. 30 % und 70 % an Patienten mit einer radikalen Zystektomie beim Harnblasenkarzinom in den Stadien II und III, die aus einer graphischen Darstellung einer Publikation des Krebsregisters Sachsen-Anhalt abgeleitet wurden, sind mit Unsicherheiten behaftet. Dies hat die folgenden Gründe:

- Die Anteile wurden anhand einer Grafik geschätzt.
- Die Angaben basieren auf den Angaben eines einzelnen Krebsregisters mit 749 Patienten.
- Detaillierte Informationen zur Datengrundlage bzw. Ermittlung der Anteilswerte oder eine Diskussion von Limitationen stehen nicht zur Verfügung.

Der Unsicherheit wird durch die Verwendung einer Spanne von ± 5 Prozentpunkten Rechnung getragen, die in der Grafik dargestellten Anteilswerte sind durch dieses Vorgehen mit hoher Sicherheit abgedeckt.

Zur weiteren Einschätzung der Plausibilität der Angaben werden im Folgenden Daten aus Krebsregistern anderer Bundesländer, der Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenzentren, Daten aus dem DRG-Browser des InEK und internationale Publikationen herangezogen. Zusammenfassend zeigen sich über diese alternativen Quellen Anteilswerte einer ähnlichen Größenordnung. Je nach Quelle liegen die Ergebnisse teilweise leicht über- bzw. unterhalb der für die Herleitung der Größe der Zielpopulation verwendeten Spanne von 41–51 % der MIBC-Patienten, insgesamt wird die Plausibilität der Schätzung gestützt. Eine verlässlichere Schätzung ist auch anhand der alternativen Berechnungswege nicht möglich.

Plausibilisierung der Anzahl an Zystektomien anhand von Angaben aus anderen Quellen

1. Verfügbare Angaben von Krebsregistern anderer Bundesländer

Eingeschränkt verwendbare Angaben zur Anzahl bzw. zum Anteil durchgeführter Zystektomien konnten auch in den folgenden publizierten Daten der Landeskrebsregister Berlin und Brandenburg sowie des Saarlandes gefunden werden:

- Berlin: 25,2 % (bezogen auf die Diagnose C67; Jahresbericht von 2019) [55; Seite 170]
- Brandenburg: 23,2 % (bezogen auf die Diagnose C67; Jahresbericht von 2019) [55; Seite 170]
- Saarland: 25 % (168 Zystektomien von 671 Patienten mit Diagnose C67; Daten von 2020/21) [48]

Die Angaben der Krebsregister Berlin, Brandenburg und Saarland enthalten die Informationen zu durchgeführten Operationen nicht differenziert nach Tumorstadium. Da auch Patienten mit Stadium I und Stadium IV berücksichtigt sind, bei denen die radikale Zystektomie nicht vorrangig empfohlen wird, ist der berichtete Anteil an Patienten mit diesem Eingriff erwartungsgemäß niedriger. 25 % aller Patienten mit Diagnose C67 im Jahr 2023 (25 % von 17.806 Patienten) entsprechen einer Patientenzahl von 4.452 Patienten.

Der Wert liegt innerhalb der Spanne, die für die Herleitung der Zielpopulation ermittelt wurde, umfasst jedoch nicht ausschließlich MIBC-Patienten, sondern ebenfalls Patienten in Stadium I und Stadium IV. Die Publikationen der Krebsregister enthalten keine Informationen, die eine entsprechende Differenzierung zulassen [40]. Behelfsweise wird der Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren herangezogen. Dort ist berichtet, dass 23 % der Zystektomien bei Patienten in Stadium 0, I oder IV durchgeführt werden und 77 % bei Patienten in Stadium II und III (siehe Tabelle 3-15). Die Übertragbarkeit dieser Anteile auf die Angaben aus den Krebsregistern ist unklar, es liegen jedoch keine geeigneteren Informationen vor. Unter Anwendung dieses Anteilswertes auf die berechneten 4.452 Patienten mit radikaler Zystektomie, ergibt sich eine Patientenzahl von 3.428 Patienten mit radikaler Zystektomie,

deren Harnblasenkarzinom sich in Stadium II oder III befindet. Dies entspricht 37 % aller MIBC-Patienten. Damit liegt der Wert unter den 41–51 %, die für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen wurden, ist aber mit einer größeren Unsicherheit behaftet und liegt insgesamt in einer vergleichbaren Größenordnung.

Tabelle 3-15: Anzahl und Anteil der Patienten je Eingriff und Stadium [40; Seite 9]

	Operativ: Zystektomie[a]		**Operativ: Vordere Exenteration[a]**	
	Anzahl	**Anteil**	**Anzahl**	**Anteil**
	Insgesamt: 1.292		**Insgesamt: 124**	
Stadium II	446	34,52 %	50	40,32 %
Stadium IIIa	417	32,28 %	35	28,23 %
Stadium IIIb	120	9,29 %	20	16,13 %
Summe	983	76,1 %	105	84,7 %

a: Operative Eingriffe der Kategorien „Zystektomie“ und „Vordere Exenteration“ wurden insgesamt bei 1.416 Harnblasenkrebs-Patienten durchgeführt. 1.088 von diesen Patienten befanden sich in Stadium II oder III der Erkrankung. Dies entspricht 76,8 % der Patienten.

2. Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren

Dem Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren können Angaben zu durchgeführten Operationen entnommen werden [40]. Aufgeschlüsselt werden „ausschließlich TUR-B“ (äquivalent zur TURBT), „Zystektomie“, „Vordere Exenteration“, „Sonstige OP“ und „Sonstige Therapien“. „Zystektomien“ und „Vordere Exenteration“ werden für die folgende Betrachtung als mögliche „radikale Zystektomie“ verstanden.

Tabelle 3-16: Anzahl und Anteil durchgeführter Zystektomien und vorderer Exenterationen in zertifizierten Harnblasenzentren im Jahr 2023 [40; Seite 9]

	Anzahl an Primär-patienten	**Operativ: Zystektomie**		**Operativ: Vordere Exenteration**		**Summe der Zystektomien**
		Anzahl	**Anteil**	**Anzahl**	**Anteil**	**Anzahl (Anteil)**
Stadium II	1.292	446	34,5 %	50	3,9 %	496 (38,4 %)
Stadium IIIa	552	417	75,5 %	35	6,3 %	452 (81,8 %)
Stadium IIIb	159	120	75,5 %	20	12,6 %	140 (88,1 %)

Für 38,4 % der Patienten in Stadium II ist im Bericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren eine radikale Zystektomie berichtet, in Stadium IIIa bei 81,8 % und in Stadium IIIb bei 88,1 %. Die beobachteten Werte liegen damit sowohl für Patienten in Stadium II als auch in Stadium III leicht über den Angaben, die für das Dossier verwendet wurden (25–35 % und 65–75 %). Die für Stadium II und III beobachteten Unterschiede in den Häufigkeiten sind jedoch vergleichbar.

Es besteht starker Konsens unter den Experten, dass die Anzahl jährlich durchgeführter radikaler Zystektomien in einer Klinik sowie die Erfahrung des multiprofessionellen Teams mit

einer geringeren Morbidität und Mortalität korreliert [14]. Dies ist auch ein Grund für die Zertifizierung von Zentren durch die DKG, wodurch insgesamt eine bessere Versorgung der Patienten gewährleistet wird. Vor diesem Hintergrund wird angenommen, dass in zertifizierten Zentren bei einem höheren Anteil der Patienten eine radikale Zystektomie durchgeführt wird, bzw. dass Patienten, die sich keiner Zystektomie unterziehen, auch nicht zwingend in einem zertifizierten Zentrum behandelt werden müssen. Dementsprechend wird in Bezug auf die Daten für Gesamtdeutschland ein niedrigerer Anteil angenommen als der hier berichtete. Folglich sind die für das Dossier verwendeten Daten in guter Übereinstimmung mit den leicht höheren Angaben der zertifizierten Zentren und vor diesem Hintergrund plausibel.

3. DatenBrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK)

Eine Schätzung der erwarteten Zystektomien insgesamt für die Diagnose C67 basierend auf den Angaben des RKI und des Krebsregisters Sachsen-Anhalt (Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulation) ergibt über die Stadien I-IV hinweg, d. h. ohne Beschränkung auf Stadien II und III, 4.964–6.426 Zystektomien bei Patienten mit Harnblasenkarzinom (Tabelle 3-17). Eine Datenbankabfrage im DatenBrowser des InEK (tatsächliche Krankenhausdaten) ergab für das Jahr 2024 eine Anzahl von 6.382 Patienten, die mit der Hauptdiagnose C67 codiert wurden und für die gleichzeitig eine Zystektomie als Prozedur dokumentiert wurde (OPS-Code 5-576). Die Datenabfrage erfolgte am 03. Februar 2026, der Abfrage liegt die unterjährige Datenlieferung von Januar bis Dezember 2024 zugrunde. Alle Prozeduren, die dem OPS-Code 5-576 zugeordnet sind, wurden ohne Einschränkung bei der Abfrage eingeschlossen [56].

Tabelle 3-17: Anzahl an Patienten mit radikaler Zystektomie (alle Stadien) basierend auf Angaben aus dem Tumorregister Sachsen-Anhalt

	Anzahl an Patienten[a]	**Anteil an Zystektomien[b]**	**MIBC-Patienten mit radikaler Zystektomie**	**Ergebnis der Datenabfrage (DatenBrowser des InEK)**
Stadium I	6.369	10–15 %	637–955	
Stadium II	5.664	25–35 %	1.416–1.982	
Stadium III	3.671	65–75 %	2.386–2.753	
Stadium IV	2.102	25–35 %	526–736	
Summe			4.965–6.426	6.382
a: Inzidenz der Patienten und Anteile der Stadien gemäß Angaben des RKI/ZfKD b: Anteilswerte geschätzt basierend auf Angaben des Krebsregisters Sachsen-Anhalt				

Die Anzahl der im DatenBrowser des InEK dokumentierten Zystektomien liegt innerhalb der auf Basis von Angaben aus den Krebsregistern berechneten Spanne und stützt somit die Plausibilität des grundsätzlichen Vorgehens, die Daten der Krebsregister zu verwenden.

Zusätzlich ergibt eine Übertragung der Angabe der zertifizierten Harnblasenkrebszentren, dass ca. 77 % der Patienten mit Harnblasenkarzinom und Zystektomie Teil der Zielpopulation von Enfortumab vedotin sind (siehe Tabelle 3-15), woraus eine Patientenzahl von 4.914 Patienten

und somit einen Anteil von ca. 53 % der MIBC-Patienten resultiert. Dieser erhaltene Anteil wurde aus den Angaben zweier unterschiedlicher Datenquellen mit unsicherer Übertragbarkeit kombiniert, ist jedoch ebenfalls in guter Übereinstimmung mit den auf Basis der Krebsregisterdaten ermittelten 41–51 %.

3.2.4.2.3 Schritt 4: Patienten mit MIBC und Eingriff einer „Radikalen Zystektomie", die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms" kommen ca. 30–50 % der Patienten nicht für eine Therapie mit Cisplatin infrage [14, 57]. Eine deutsche Analyse aus dem Jahr 2022 mit 576 MIBC-Patienten kam in guter Übereinstimmung mit diesen Angaben zu dem Ergebnis, dass 58,3 % der Patienten dieser Stichprobe für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet waren [22].

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sind Patienten, die „nicht fit" für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie sind, solche, die mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllen [14, 57]:

- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von 2 oder Karnofsky PS ≤ 70 %
- Kreatinin Clearance ≤ 60 ml/min
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie
- NYHA Klasse ≥ III Herzinsuffizienz

Von den genannten Kriterien sind eine eingeschränkte Nierenfunktion und ein schlechter ECOG PS die Faktoren, die am häufigsten dazu führen, dass ein Patient klinisch nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommt. Die in der S3-Leitlinie angegebenen 30–50 % beziehen sich auf eine Arbeit von Dash et al. und ausschließlich auf eine Untersuchung der Nierenfunktion [14, 57]. Nach Betrachtung unterschiedlicher Alterskategorien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass allein unter Berücksichtigung der Nierenfunktion > 40 % der Patienten über 70 Jahren nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind und fast 70 % der Patienten über 80 Jahren [57]. Patienten, die bei ausreichender Nierenfunktion aufgrund ihres ECOG PS, des Grades ihres Hörverlustes, aufgrund von Neuropathie und/oder Herzinsuffizienz nicht für Cisplatin geeignet sind, sind bei diesen Anteilen noch nicht berücksichtigt, die Angabe aus der Leitlinie führt somit zu einer Unterschätzung der Patientenzahl.

Zusätzlich können sich Patienten nach Aufklärung über die Vor- und Nachteile der Therapie auch dafür entscheiden, eine Cisplatin-haltige Therapie abzulehnen. Cisplatin ist mit schweren Nebenwirkungen verbunden. In der Fachinformation wird davor gewarnt, dass die Substanz „eine ausgeprägtere Toxizität [besitzt] als die für gewöhnlich im Rahmen der antineoplastischen Chemotherapie angewendeten Mittel" [58]. Akut führt die Anwendung von Cisplatin zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, die Substanz hat kumulative ototoxische,

nephrotoxische und neurotoxische Wirkungen [58]. Gleichzeitig profitiert zwar ein signifikanter Anteil, aber eben nur ein Teil der Patienten, von einer neoadjuvanten Cisplatin-haltigen Chemotherapie [9]. Die Identifikation von möglichen genetischen Markern, die potenzielle Cisplatin-Responder von Non-Respondern unterscheidet, wird noch wissenschaftlich untersucht [9], eindeutige Ergebnisse oder eine Empfehlung für einen entsprechenden Biomarkertest liegen jedoch noch nicht vor [17]. In der klinischen Praxis wird von der Bestimmung prädiktiver Marker noch abgeraten [14]. Vor diesem Hintergrund wird klar, dass ein alleiniges Vorliegen von medizinischen Kontraindikationen nicht der einzige Faktor ist, der in die Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Cisplatin einfließt. Patienten, die eine Cisplatin-haltige Therapie trotz medizinischer Eignung und Aufklärung aber ablehnen, fallen ebenfalls in die Zielpopulation. Auch für diese Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, da es neben der Cisplatin-haltigen-Therapie keine zufriedenstellende, alternative Behandlungsoption gibt. In der deutschen Versorgung im Zeitraum Q4/2019–Q1/2020 bekamen trotz Cisplatin-Eignung 63,3 % der Patienten mit lokal begrenztem MIBC und 34 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem MIBC keine perioperative Systemtherapie, auf der anderen Seite bekamen auch Patienten, die formal nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, teilweise eine Behandlung mit Cisplatin [22].

Die geschilderte Sachlage macht den tatsächlichen Anteil der Zielpopulation schwer quantifizierbar. Für die vorliegende Herleitung der Zielpopulation wird für die Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, näherungsweise von einem Anteil von ca. 50 % ausgegangen, ein Wert der auch in der Fachliteratur regelhaft genannt wird [29, 59, 60]. Daraus ergibt sich für die Zielpopulation eine Patientenzahl von 1.901–2.368.

Tabelle 3-18: Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen

Schritt 3	MIBC-Patienten mit radikaler Zystektomie	3.802–4.735
Schritt 4	MIBC-Patienten mit radikaler Zystektomie, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen (50 % von Schritt 3)	1.901–2.368

3.2.4.2.4 Schritt 5: Größe der GKV-Zielpopulation

Für die Berechnung der GKV-Zielpopulation, muss von der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland, die über die Schritte 1–4 erhalten wurde, die Anzahl der Patienten abgezogen werden, die nicht in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind.

Im Zensus von 2022 wurde eine Bevölkerungszahl von 82.719.540 ermittelt [61], die Berechnung zum Stichtag 31. Dezember 2024 beträgt 83.577.140 [41].

In der KM1-Statistik, die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlich wird, sind für das Jahr 2024 74.489.400 gesetzlich versicherte Personen berichtet (Jahresdurchschnitt) [62]. Für das Jahr 2022 wurden im Jahresdurchschnitt 73.629.888 gesetzlich Krankenversicherte gemeldet [63].

Für 2022 ergeben sich 89,0 % Personen, die in der GKV versichert sind. Die Werte für 2024 ergeben 89,1 %, d. h. einen vergleichbaren Wert. Für die vorliegende Berechnung der GKV-Population wird mit einem Anteil von 89 % gerechnet.

Tabelle 3-19: GKV-Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen

Schritt 4	MIBC-Patienten mit radikaler Zystektomie, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	1.901–2.368
Schritt 5	GKV-Zielpopulation (89 %) von Schritt 4	1.692–2.108

3.2.4.3 Herleitung der Größe der Zielpopulation (Zusammenfassung)

Im vorangegangenen Abschnitt 3.2.4.2 wurde die Herleitung der Größe der Zielpopulation im Detail beschrieben und die Plausibilität der herangezogenen Quellen diskutiert. Im Folgenden sind die Ergebnisse der einzelnen Schritte noch einmal tabellarisch (Tabelle 3-20) und grafisch (Abbildung 3-10) dargestellt.

Tabelle 3-20: Herleitung der Größe der Zielpopulation (Zusammenfassung)

#	Bezeichnung	Patientenzahl
Schritt 1	Patienten mit Harnblasenkarzinom (ICD-10 Code C67)	17.806
Schritt 2	Patienten mit MIBC (Stadium II und III)	9.335
	Davon Stadium II (Schritt 2a)	5.664
	Davon Stadium III (Schritt 2b)	3.671
Schritt 3	MIBC-Patienten mit radikaler Zystektomie	3.802–4.735
	Davon Stadium II (Schritt 3a)	1.416–1.982
	Davon Stadium III (Schritt 3b)	2.386–2.753
Schritt 4	MIBC-Patienten mit radikaler Zystektomie, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen (Zielpopulation)	1.901–2.368
Schritt 5	GKV-Zielpopulation (89 %)	1.692–2.108

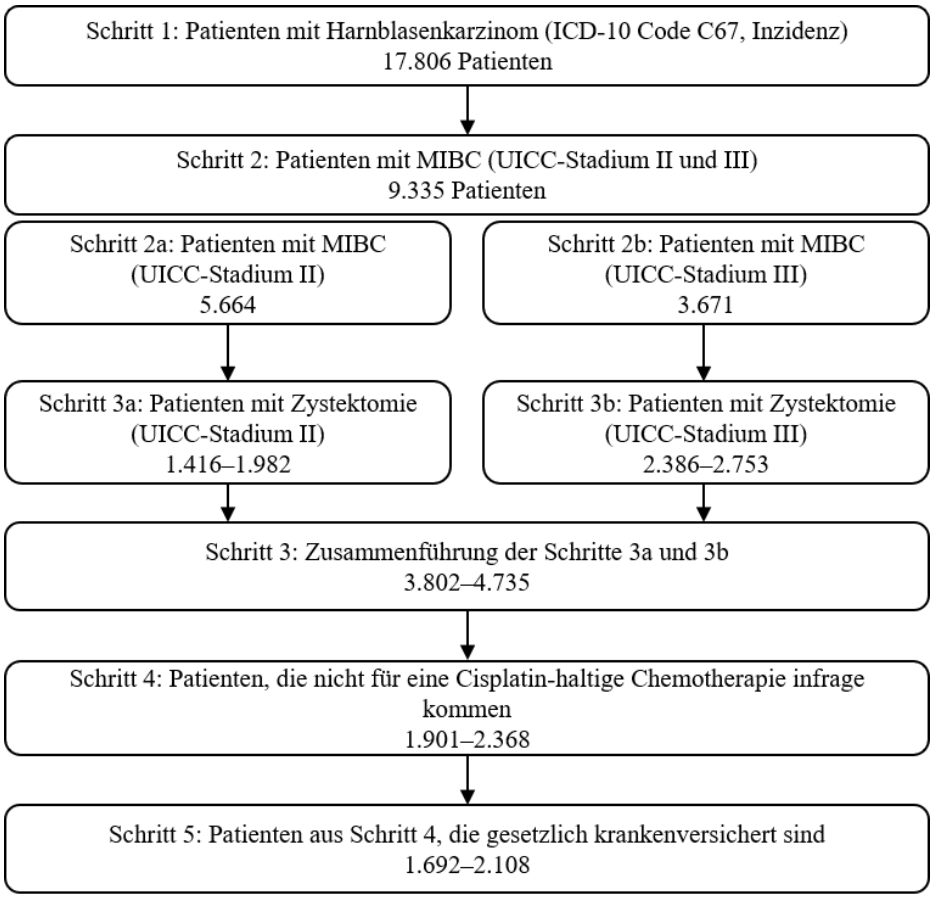


Abbildung 3-10: Herleitung der Größe der Zielpopulation für Enfortumab vedotin (MIBC, radikale Zystektomie, Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen)

Für die Herleitung der Zielpopulation wurden, soweit möglich, Angaben aus den gleichen Datenquellen kombiniert und weitere Quellen lediglich zur Plausibilisierung herangezogen. Den Schritten 1 und 2 (Patienten mit MIBC in Deutschland) liegen die Daten aus den deutschen Krebsregistern zugrunde. Die Daten, die über das ZfKD abrufbar sind, enthalten jedoch keine Angabe über vorgenommene Behandlungen je nach Tumorstadium. Deswegen wurde für die Schätzung des Anteils der radikalen Zystektomien auf ein einzelnes Krebsregister (Sachsen-Anhalt) zurückgegriffen, unter der Annahme, dass sich die Behandlungsrealität zwischen den deutschen Bundesländern nicht relevant unterscheidet. Über diese Schritte erhält man eine Anzahl an 3.802–4.735 Patienten in Deutschland mit MIBC, bei denen in einem Jahr eine radikale Zystektomie durchgeführt wird. Nach Einschätzung von Astellas ist dieser Wert plausibel.

Der Anteil an Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, wurde basierend auf Angaben in der deutschen S3-Leitlinie und weiterer Fachliteratur auf ca. 50 % geschätzt.

Als Ergebnis erhält man insgesamt **1.692–2.108** Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Einordnung der Patientenzahlen zu den Angaben in anderen Beschlüssen

Zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: Juli 2026) liegt kein Beschluss zu einem Wirkstoff vor, der genau in dem Anwendungsgebiet, das dem vorliegenden Dossier zugrunde liegt, bewertet wurde. Mit Durvalumab gibt es einen weiteren Wirkstoff zur perioperativen Behandlung von MIBC-Patienten. Gemäß seiner Zulassung wird Durvalumab (Bewertungsverfahren D-1227) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie bei Erwachsenen mit resezierbarem MIBC angewendet [64]. Durch die Kombination mit Cisplatin in der neoadjuvanten Therapie werden hier – im Gegensatz zur vorliegenden Bewertung von Enfortumab vedotin – Patienten betrachtet, die für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen sind. Im Beschluss wurde die Patientenzahl mit 4.310 bis 5.730 Patienten beziffert [65]. Laut G-BA ist diese Patientenzahl aus folgenden Gründen mit Unsicherheiten behaftet: „Teilweise wurden für die Berechnung Anteilswerte herangezogen, die anhand von Patientinnen und Patienten ermittelt wurden, deren Erkrankung sich nicht in den Stadien II bzw. IIIA befindet. Zudem liegt teilweise eine eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten auf vorangegangene Populationen vor. Weiterhin wurden Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt, bei den zwar ursprünglich eine Zystektomie geplant war, die jedoch keine Zystektomie erhalten haben“ [66]. Laut IQWiG ist die Patientenzahl überschätzt [67]. Die Berechnung des Herstellers (AstraZeneca) beruht auf 7.086 bis 8.799 Patienten mit MIBC, die für eine Zystektomie infrage kommen [68]. Aus der Kommentierung von IQWiG und G-BA ergibt sich, dass eine Beschränkung auf Patienten, die tatsächlich eine Zystektomie bekommen, sachgerechter gewesen wäre. Laut DRG-Browser wurde im Jahr 2024 bei 6.382 Patienten mit der Diagnose C67 eine Zystektomie durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.4.2.2). Nicht alle dieser 6.382 Patienten befinden sich zudem im Stadium II und III. Die Daten aus dem InEK-DatenBrowser wurde im vorliegenden Verfahren zur Plausibilisierung der Berechnung herangezogen und unterstützen das Vorgehen von Astellas.

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

Wesentliche Änderungen der Größe der Zielpopulation werden für die nächsten fünf Jahre nicht erwartet. Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ist für die nächsten fünf Jahre von einer gleichbleibenden Inzidenzrate auszugehen. Aufgrund der demographischen Entwicklung könnte es in Zukunft zu einer Zunahme, unter Umständen aber auch zu einer Abnahme der Inzidenz kommen. Die für diesen Abschnitt betrachteten nächsten 5-Jahre sind ein zu kurzes Zeitfenster, als das ein entsprechender Effekt beurteilbar oder quantifizierbar wäre.

Für die Patienten in der Zielpopulation wäre die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze unter Vermeidung der radikalen Zystektomie wünschenswert, so dass die Harnblasenerhaltung ohne wesentliche Erhöhung des Progressionsrisikos ermöglicht würde. Eine solche Entwicklung könnte eine Abnahme der Anzahl durchgeführter Zystektomien bewirken, kann

jedoch von den aktuell verfügbaren Therapieoptionen noch nicht absehbar erreicht werden (siehe Abschnitt 3.2.2). Daher ist für die kommenden fünf Jahre auch in Bezug auf diesen Aspekt nicht von einer relevanten Änderung der Größe der Zielpopulation auszugehen.

Tabelle 3-21: Erwartete Größe der Zielpopulation in den kommenden Jahren

Jahr	Patientenzahl
2026	1.692–2.108
2027	1.692–2.108
2028	1.692–2.108
2029	1.692–2.108
2030	1.692–2.108
2031	1.692–2.108

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: 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
Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Erheblich	1.692–2.108

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-22 beziehen sich direkt auf die Größe der Zielpopulation, wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet. In Deutschland sind geschätzt 1.692–2.108 Patienten der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert. Für alle Patienten der Zielpopulation konnte auf Basis der Studiendaten der Studie EV-303 ein Zusatznutzen gezeigt werden (s. Modul 4.4.2 und 4.4.3), unterschiedliche Teilpopulation ergeben sich nicht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert maßgeblich auf Publikationen zum MIBC, sowie relevanten Leitlinien im AWG. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Die Herleitung der Größe der Zielpopulation basiert maßgeblich auf den Daten, die über die Datenbank des ZfKD öffentlich zugänglich sind. Ergänzend wurden Angaben der Krebsregister der Bundesländer sowie der Jahresbericht der zertifizierten Krebszentren herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2025): ICD-10-GM Version 2026; Kapitel II; Bösartige Neubildungen der Harnorgane (C64-C68) [Zugriff: 08.12.2025]. URL: https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2026/block-c64-c68.htm.
2. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2025): Krebs in Deutschland für 2021–2023. [Zugriff: 17.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.
3. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. (2017): Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers; 3:17022.
4. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2025): Harnblasenkrebs. [Zugriff: 15.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2025/kid_2025_c67_harnblase.pdf?__blob=publicationFile.
5. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC (2017): Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician; 96(8):507–14.
6. European Association of Urology (EAU) (2025): EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). [Zugriff: 21.01.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-muscle-Invasive-BC-2025.pdf.
7. Lindemann-Docter K (2019): Pathologie der Harnblasentumoren. TumorDiagnostik & Therapie; 40(09):576–83.
8. Krishna SR, Konety BR (2017): Current Concepts in the Management of Muscle Invasive Bladder Cancer. Indian J Surg Oncol; 8(1):74–81.
9. Patel VG, Oh WK, Galsky MD (2020): Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. CA Cancer J Clin; 70(5):404–23.

10. Tsai YS, Wu TY, Ou CH, Cheng HL, Tzai TS, Yang WH, et al. (2022): Dynamic changes of quality of life in muscle-invasive bladder cancer survivors. BMC Urol; 22(1):126.
11. American Urological Association (AUA)/American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ Society of Urologic Oncology (SUO) (2024): Treatment of non-metastatic muscle invasive bladder cancer; AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017; Amended 2020, 2024). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2024%20Guidelines/MIBC%20Unabridged%20043024.pdf.
12. deWit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm M-O, Hoffmann W, Lorch A, et al. (2024): Onkopedia-Leitlinien: Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html.
13. European Association of Urology (EAU) (2025): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (2025). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf.
14. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-038OL. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OLl_S3_Frueherkennung-Diagnose-Therapie-Nachsorge-Harnblasenkarzinom_2025-04.pdf.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2026): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 1.2026; Bladder Cancer. [Zugriff: 27.05.2026]. URL: www.NCCN.org.
16. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. (2022): Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 33(3):244–58.
17. Witjes AJ, Bruins MH, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efstathiou JA, et al. (2024): European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. Eur Urol; 85(1):17–31.
18. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A (2009): Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Mod Pathol; 22 Suppl 2:S70–95.
19. Dobruch J, Oszczudłowski M (2021): Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. Medicina (Kaunas); 57(8)
20. Martini T, Mattigk A (2022): Urothelkarzinom der Harnblase: Diagnostik. In.: 1–10.
21. Niegisch G, Grimm MO, Hardtstock F, Krieger J, Starry A, Osowski U, et al. (2024): Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. Future Oncol; 20(19):1351–66.
22. Ohlmann CH, Kerkmann M, Holtmann L, Gschwend JE, Retz M, deWit M (2022): [Quality assurance for the treatment of muscle-invasive and metastasized bladder carcinoma in Germany : An initiative of the Working Groups Urological Oncology (AUO) and Internal Oncology (AIO) in the German Cancer Society (DKG)]. (Qualitätssicherung zur Therapie des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in Deutschland : Eine Initiative der Arbeitsgemeinschaften

Urologische Onkologie (AUO) und Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).).Urologie; 61(12):1351–64.
23. Tian J, Sun J, Fu G, Xu Z, Chen X, Shi Y, et al. (2021): Population-based outcome of muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy: who can benefit from adjuvant chemotherapy? Transl Androl Urol; 10(1):356–73.
24. European Association of Urology (EAU), A.G. van der Heijden (Chair), H.M. Bruins, A. Carrion, R. Cathomas, E.M. Compérat, et al. (2026): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (2026). [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026_2026-03-12-154326_cgak.pdf.
25. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. (2001): Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol; 19(3):666–75.
26. Koh DM, Husband JE (2003): Patterns of recurrence of bladder carcinoma following radical cystectomy. Cancer Imaging; 3(2):96–100.
27. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG (2012): Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol; 61(5):1039–47.
28. Kim KH, Lee HW, Ha HK, Seo HK (2023): Perioperative systemic therapy in muscle invasive bladder cancer: Current standard method, biomarkers and emerging strategies. Investig Clin Urol; 64(3):202–18.
29. Osanto S, Álvarez Gómez de Segura C (2020): Neoadjuvant and adjuvant treatments in muscle-invasive bladder cancer: Where are we? (Tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes en cáncer de vejiga músculo invasivo: ¿dónde nos encontramos?).Arch Esp Urol; 73(10):971–85.
30. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group (2022): Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. Eur Urol; 81(1):50–61.
31. Tumorregister München (TRM) (2017): Spezielle Auswertungen C67: Invasives Harnblasenkarzinom Zeit bis Progression. [Zugriff: 12.06.2026]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
32. Bristol Myers Squibb GmbH & Co KGaA (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2026 [Zugriff: 30.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
33. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, et al. (2024): Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. J Clin Oncol; 43(1):15–21.
34. Stuart J, Zhuleku E, Mevius A, Squires P, Ramamurthy C, Deiters B, et al. (2026): Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes of Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Retrospective Analysis of Health Insurance Claims Data in Germany. Oncol Ther; 14(1):373–88.
35. Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, Berg S, Kim WY, Parikh R, et al. (2025): Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med; 392(1):45–55.
36. Mannion L, Watson V, Mullassery V, Nair R, Charlton T, Northover M, et al. (2024): Treatment preferences of patients with muscle invasive bladder cancer: A discrete choice experiment. BJUI Compass; 5(11):1059–68.

37. ADC Review (2015): Monomethyl Auristatin E (MMAE). [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.adcreview.com/monomethyl-auristatin-e-mmae/.
38. Alt M, Stecca C, Tobin S, Jiang DM, Sridhar SS (2020): Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. Ther Adv Urol; 12:1–10.
39. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. (2003): Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol; 21(7):778–84.
40. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (2025): Kennzahlenauswertung 2025; Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren; Auditjahr 2024 / Kennzahlenjahr 2023. [Zugriff: 12.01.2026]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte-zertifizierter-zentren?file=files/content/unsere-themen/zertifizierung/jahresberichte/harnblasenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_harnblase_2025-a1_250806.pdf&cid=635.
41. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2026): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0001.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (0000): Datenbankabfrage. [Zugriff: 20.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
43. Landeskrebsregister Berlin und Brandenburg (2025): UICC-Stadium 2023 - Harnblase (C67); Behandlungsort in Brandenburg [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://kkrbb.de/.
44. Landeskrebsregister Berlin und Brandenburg (2025): UICC-Stadium 2023 - Harnblase (C67); Behandlungsort in Berlin. [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://kkrbb.de/.
45. Landeskrebsregister Hessen (2025): Krebs in Hessen 2025. [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/krebs_in_hessen_2025.pdf.
46. Landeskrebsregister Mecklenburg-Vorpommern (2023): Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern; Diagnosejahre 2019-2021. [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.kkr-mv.de/download/4722/?tmstv=1770383458.
47. Landeskrebsregister Rheinland-Pfalz (2025): Onkologie-Monitor; UICC-Stadium; Diagnosejahr: 2024, Harnblase (C67), alle Altersgruppen [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/.
48. Landeskrebsregister Saarland (2025): Krebsregister Saarland; Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen; Harnblasenkarzinom (C67); Saarbrücken, 2025. [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten_auswertungen_veroeffentlichungen/ergebnisse_auswertungen/2025-09-02/2025_08_19_C67_epidemiologischer_bericht_klinische_kennzahlen_krebsregister_saarland.xlsx.
49. Landeskrebsregister Thüringen (2025): Krebs in Thüringen 2025. [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.lkrt.de/documents/59/2025_LKRT_JB.pdf.
50. Astellas Pharma GmbH (2022): Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
51. Chong JT, Dolat MT, Klausner AP, Dragoescu E, Hampton LJ (2014): The role of cystectomy for non-malignant bladder conditions: a review. Can J Urol; 21(5):7433–41.

52. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) (2024): S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Interstitiellen Zystitis (IC/BPS),. [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-050l_S2k_Diagnostik-Therapie-Interstitielle-Zystitis-IC-BPS_2025-07.pdf.
53. Aminoltejari K, Black PC (2020): Radical cystectomy: a review of techniques, developments and controversies. Transl Androl Urol; 9(6):3073–81.
54. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt (2024): Krebs in Sachsen-Anhalt; Diagnosejahre 2020 - 2021. [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://www.kr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Jahresberichte/Langbericht_09_08_2024.pdf.
55. Klinisches Krebsregisters für Brandenburg und Berlin gGmbH (2019): Jahresbericht 2019; Klinisches Krebsregister Brandenburg Berlin; Berichtsjahre 2009–2018. [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://kkrbb.de/wp-content/uploads/2022/02/KKRBB_Jahresbericht-2019.pdf.
56. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2025): InEK DatenBrowser. [Zugriff: 03.02.2026]. URL: https://datenbrowser.inek.org/.
57. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. (2006): Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer; 107(3):506–13.
58. Teva GmbH (2010): Cisplatin Teva(R) 1mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
59. Fazili A, Jazayeri SB, Rose KM, Guske C, Wen L, Durant A, et al. (2026): Cisplatin-ineligible patients with muscle-invasive bladder cancer demonstrate poor long-term survival following immediate radical cystectomy. BJU Int; 137(1):181–8.
60. Thompson RH, Boorjian SA, Kim SP, Cheville JC, Thapa P, Tarrel R, et al. (2014): Eligibility for neoadjuvant/adjuvant cisplatin-based chemotherapy among radical cystectomy patients. BJU Int; 113(5b):E17–21.
61. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Bevölkerung kompakt (Gebietsstand 15.05.2022). [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://ergebnisse.zensus2022.de/datenbank/online/statistic/1000A/table/1000A-0000.
62. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2025): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2024; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022; (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
64. Astra Zeneca GmbH (2018): IMFINZI® 50 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: März 2026 [Zugriff: 01.07.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): 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); Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet:

Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7656/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227.pdf.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): 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); Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12280/2026-01-22_AM-RL-XII_Durvalumab_D-1227_TrG.pdf.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; IQWiG-Berichte – Nr. 2126; Projekt: A25-97. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8987/2025-11-01_Nutzenbewertung-IQWIG_Durvalumab_D-1227.pdf.
68. Astra Zeneca GmbH (2025): Dossier zu Durvalumab (IMFINZI®); Modul 3A. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8984/2025_07_25_Modul3A_Durvalumab.pdf.

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 3-10 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.

Vorbemerkung: Keine Quantifizierung der Kosten einer radikalen Zystektomie

Enfortumab vedotin wird in Kombination mit Pembrolizumab zur perioperativen Behandlung von Patienten mit resezierbarem MIBC angewendet, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wird [1]. Demnach besteht die Therapie sowohl aus einer systemischen Therapie (Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab, neoadjuvant und adjuvant) als auch aus einer Operation (radikale Zystektomie). Die zweckmäßige Vergleichstherapie stellt ebenfalls ein Therapieschema dar, bestehend aus einer radikalen Zystektomie mit anschließendem beobachtendem Abwarten oder Nivolumab. Dementsprechend werden die Patienten sowohl im Rahmen der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer radikalen Zystektomie unterzogen. Da sich die betrachteten Therapieschemata in Bezug auf diese Therapie jedoch nicht unterscheiden, werden die Kosten des operativen Eingriffs im Folgenden nicht quantifiziert.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel 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 pro Jahr 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine

Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.

Die radikale Zystektomie ist ein Eingriff, der bei jedem Patienten nur ein einziges Mal durchgeführt werden kann. Die im vorliegenden Dossier betrachtete systemische Therapie wird zeitlich begrenzt nur im Kontext dieses chirurgischen Eingriffs verabreicht, d. h. es handelt sich nicht um eine Dauertherapie. Die gesamte Therapiedauer entspricht für alle im Folgenden gelisteten systemischen Therapieschemata einem Zeitraum von ≤ 12 Monaten, so dass die Angabe einer „Jahrestherapiedauer“ formal möglich ist. Die gesamte Therapiesequenz, d. h. ggf. neoadjuvante Behandlung, radikale Zystektomie und anschließende adjuvante Behandlung kann – u. a. in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Operation – jedoch auch einen Gesamtzeitraum von über einem Jahr umfassen. Dieser Aspekt hat keine Auswirkung auf die standardisierte Darstellung von Therapiekosten im vorliegenden Dossier.

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlung stage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, perioperativ					
Neoadjuvante Behandlung					
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	1,25 mg/kg, Tag 1 und 8, alle 3 Wochen in Zyklen	3 Zyklen	2 Tage je Zyklus	6
Pembrolizumab (Keytruda®)		200 mg, Tag 1, alle 3 Wochen in Zyklen	3 Zyklen	1 Tag je Zyklus	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungs-modus**	**Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)**	**Behandlung stage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Adjuvante Behandlung					
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	1,25 mg/kg, Tag 1 und 8, alle 3 Wochen in Zyklen	6 Zyklen	2 Tage je Zyklus	12
Pembrolizumab (Keytruda®)		200 mg, Tag 1, alle 3 Wochen in Zyklen	14 Zyklen	1 Tag je Zyklus	14
Therapie insgesamt					
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	1,25 mg/kg, Tag 1 und 8, alle 3 Wochen in Zyklen	9 Zyklen	2 Tage je Zyklus	18
Pembrolizumab (Keytruda®)		200 mg, Tag 1, alle 3 Wochen in Zyklen	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten					
Adjuvante Behandlung					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zystektomie, anschließend Nivolumab					
Adjuvante Behandlung					
Nivolumab (Opdivo®) Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-Therapie infrage kommen	240 mg alle 2 Wochen, 12 Monate	26	1	26
kg: Kilogramm; mg: Milligramm					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)	Behandlung stage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Enfortumab vedotin (Padcev™) + Pembrolizumab (Keytruda®)

Das zu bewertende Arzneimittel Enfortumab vedotin (Padcev™) wird in Kombination mit dem Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) gegeben. Es handelt sich um eine perioperative Behandlung in Verbindung mit einer radikalen Zystektomie. Die Therapie ist nachfolgend – so wie auch in Tabelle 3-23 – separat für die neoadjuvante und die adjuvante Behandlung dargestellt.

Neoadjuvante Behandlung

Die Kombination von Enfortumab vedotin (Padcev™) und Pembrolizumab (Keytruda®) wird in der neoadjuvanten Phase gemäß Fachinformation wie folgt angewendet:

Die empfohlene Dosis von Enfortumab vedotin beträgt 1,25 mg/kg und wird als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 über 3 Zyklen à 21 Tage verabreicht [1]. Pembrolizumab wird entsprechend der Fachinformation an Tag 1 in einer Dosis von 200 mg alle 3 Wochen über 3 Zyklen intravenös als Infusion verabreicht [2].

Da die neoadjuvante Behandlung über 3 Zyklen erfolgt [1, 2], ergeben sich für Enfortumab vedotin 6 Behandlungstage und für Pembrolizumab 3 Behandlungstage.

Adjuvante Behandlung

Die Kombination von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab wird in der adjuvanten Phase gemäß Fachinformation wie folgt angewendet:

Die empfohlene Dosis von Enfortumab vedotin beträgt 1,25 mg/kg und wird als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 über 6 Zyklen à 21 Tage verabreicht [1]. Pembrolizumab wird entsprechend der Fachinformation entweder in einer Dosis von 200 mg alle 3 Wochen über 14 Zyklen oder in einer Dosis von 400 mg alle 6 Wochen (7 Dosen) eingesetzt [2]. Da sich aus den beiden adjuvanten Behandlungsschemata keine unterschiedlichen Gesamtverbräuche ergeben, wird für die Darstellung im Rahmen der Kostendarstellung die Darstellung der Gabe von 200 mg alle 3 Wochen über 14 Zyklen zugrunde gelegt. Dies entspricht dem Dosierungsschema in der zulassungsbegründenden Studie EV-303.

Da die adjuvante Behandlung über jeweils 6 Zyklen für Enfortumab vedotin und 14 Zyklen für Pembrolizumab erfolgt, ergeben sich für Enfortumab vedotin 12 Behandlungstage und für Pembrolizumab 14 Behandlungstage.

Gesamte perioperative Behandlung

Insgesamt ergibt sich somit für die perioperative Behandlung für Enfortumab vedotin eine Anzahl von 9 Zyklen pro Jahr mit jeweils 2 Behandlungstagen pro Zyklus, entsprechend 18 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr.

Für Pembrolizumab ergibt sich für die perioperative Behandlung eine Anzahl von 17 Zyklen pro Jahr mit jeweils 1 Behandlungstag pro Zyklus, entsprechend 17 Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Therapieregime bestehend aus einer radikalen Zystektomie (kurativer Therapieansatz) mit anschließendem beobachtendem Abwarten oder Nivolumab festgelegt (siehe Abschnitt 3.1).

Für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, ist Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab die erste zugelassene und wirksame Therapie, die perioperativ eingesetzt wird. Es gibt keine empfohlenen neoadjuvanten Therapien für die Zielpopulation (s. Abschnitte 3.2.1.6 und 3.2.2). Das Therapieschema in der Vergleichstherapie enthält somit keine neoadjuvante Behandlungsphase.

Adjuvante Behandlung

Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten

Die Kosten von beobachtendem Abwarten sind patientenindividuell unterschiedlich und werden nicht quantifiziert. Entsprechend sind in Tabelle 3-23 keine Behandlungstage angegeben.

Zystektomie, anschließend Nivolumab (Opdivo®)

Entsprechend der Fachinformation, d. h. bei Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC), kann Nivolumab als Monotherapie alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen für maximal 12 Monate verabreicht werden. Die empfohlene Dosis für Nivolumab beträgt 240 mg bei zweiwöchentlicher Gabe oder 480 mg bei vierwöchentlicher Gabe, welche intravenös als Infusion gegeben wird [3]. Der aus den zwei Applikationsschemata resultierende jeweilige Gesamtverbrauch an Nivolumab ist identisch, daher wird im vorliegenden Dossier nur die zweiwöchentliche Gabe dargestellt, die mit dem

Behandlungsschema von Enfortumab vedotin sowie dem von Pembrolizumab besser vergleichbar ist. Daraus resultieren 26 Behandlungstage für die adjuvante Behandlung.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel 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 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, perioperativ				
Neoadjuvante Behandlung				
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	6	97,875 mg (2 DSF à 30 mg + 2 DSF à 20 mg)	587,25 mg (12 Packungen mit 1 DSF à 30 mg + 12 Packungen mit 1 DSF à 20 mg)
Pembrolizumab (Keytruda®)		3	200 mg (2 DSF à 100 mg)	600 mg (3 Packungen mit je 2 DSF à 100 mg)
Adjuvante Behandlung				
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit	12	97,875 mg	1.174,50 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen		(2 DSF à 30 mg + 2 DSF à 20 mg)	(24 Packungen mit 1 DSF à 30 mg + 24 Packungen mit 1 DSF à 20 mg)
Pembrolizumab (Keytruda®)		14	200 mg (2 DSF à 100 mg)	2.800 mg (14 Packungen mit je 2 DSF à 100 mg)
Therapie insgesamt				
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	18	97,875 mg (2 DSF à 30 mg + 2 DSF à 20 mg)	1.761,75 mg (36 Packungen mit 1 DSF à 30 mg + 36 Packungen mit 1 DSF à 20 mg)
Pembrolizumab (Keytruda®)		17	200 mg (2 DSF à 100 mg)	3.400 mg (17 Packungen mit je 2 DSF à 100 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten				
Adjuvante Behandlung				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zystektomie, anschließend Nivolumab				
Adjuvante Behandlung				
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	26	240 mg (2 DSF à 120 mg)	6.240 mg (52 Packungen mit je 1 DSF à 120 mg)
DSF: Durchstechflasche; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulation des Verbrauches

Die Grundlagen der Berechnungen der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient bilden die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Enfortumab vedotin (Padcev™) + Pembrolizumab (Keytruda®)

Die Angaben zur Dosierung und Anwendung in Tabelle 3-24 basieren auf den Angaben in den jeweiligen Abschnitten 4.2 der Fachinformationen von Enfortumab vedotin (Padcev™) und Pembrolizumab (Keytruda®) [1, 2]. Für die standardisierte Kostenberechnung wird das Durchschnittsgewicht eines deutschen Erwachsenen herangezogen (78,3 kg). Angaben zu Körpermaßen der deutschen Bevölkerung werden vom Statistischen Bundesamt veröffentlicht. Der aktuell verwendete Wert bezieht sich auf den Mikrozensus von 2025 [4].

Neoadjuvante Behandlung

Die neoadjuvante Behandlung mit Enfortumab vedotin erfolgt in 3 Zyklen mit 2 Behandlungstagen je Zyklus und entsprechend 6 Behandlungstagen insgesamt. Die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt in 3 Zyklen mit jeweils einem Behandlungstag. Somit ergeben sich insgesamt 3 Behandlungstage in der neoadjuvanten Phase (siehe Abschnitt 3.3.1) [1, 2].

Die Dosierung von Enfortumab vedotin erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts. Die Dosis beträgt 1,25 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 125 mg (für Patienten ≥ 100 kg). Unter Verwendung des Durchschnittskörpergewichts eines deutschen Erwachsenen von 78,3 kg ergibt sich für die Behandlung mit Enfortumab vedotin eine standardisierte Dosis von 97,875 mg pro Behandlungstag.

Pro Behandlungstag mit Enfortumab vedotin werden 97,875 mg verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von 2 Durchstechflaschen (DSF) mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 20 mg und 2 DSF à 30 mg. Für die gesamte neoadjuvante Behandlungsdauer von 6 Behandlungstagen ergibt sich dementsprechend ein Gesamtverbrauch pro Patient von 587,25 mg. Das entspricht einem Gesamtverbrauch von 12 DSF mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 20 mg sowie 12 DSF à 30 mg.

Pro Behandlungstag mit Pembrolizumab werden 200 mg verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von 2 DSF mit einem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 100 mg. Für die gesamte neoadjuvante Behandlungsdauer von 3 Behandlungstagen wird dementsprechend ein Gesamtverbrauch pro Patient von 600 mg benötigt. Das entspricht einem Gesamtverbrauch von 6 DSF von à 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Adjuvante Behandlung

Die adjuvante Behandlung mit Enfortumab vedotin erfolgt in 6 Zyklen mit 2 Behandlungstagen pro Zyklus, d. h. es ergeben sich insgesamt 12 Behandlungstage. Die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt in 14 Zyklen mit jeweils 1 Behandlungstag und insgesamt 14 Behandlungstagen [1, 2].

Pro Behandlungstag mit Enfortumab vedotin werden 97,875 mg verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von 2 DSF mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 20 mg und 2 DSF à 30 mg. Für die gesamte adjuvante Behandlungsdauer von 12 Behandlungstagen resultiert dementsprechend ein Gesamtverbrauch pro Patient von 1.174,50 mg. Das entspricht einem Gesamtverbrauch von 24 DSF mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 20 mg sowie 24 DSF à 30 mg.

Pro Behandlungstag mit Pembrolizumab werden 200 mg verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von 2 DSF mit einem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 100 mg. Für die gesamte adjuvante Behandlungsdauer von 14 Behandlungstagen wird dementsprechend ein Gesamtverbrauch pro Patient von 2.800 mg benötigt. Das entspricht einem Gesamtverbrauch von 28 DSF à 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Therapie insgesamt

Für die gesamte Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab werden 18 Behandlungstage mit Enfortumab vedotin und 17 Behandlungstage mit Pembrolizumab angesetzt. Pro Patient liegt der Gesamtverbrauch bei 1.761,75 mg Enfortumab vedotin, entsprechend 36 DSF à 20 mg und 36 DSF à 30 mg. Der Gesamtverbrauch von Pembrolizumab liegt über dem gesamten Therapiezeitraum bei 3.400 mg pro Patient. Dies entspricht einem Gesamtverbrauch von 34 DSF à 100 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten

Der Therapiestandard für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, ist eine radikale Zystektomie mit anschließendem beobachtendem Abwarten. Die Kosten dieser Therapie werden im vorliegenden Dossier nicht quantifiziert.

Zystektomie, anschließend Nivolumab (Opdivo®)

Für eine Teilpopulation (siehe Abschnitt 3.1) kommt als adjuvante Therapie eine Behandlung mit Nivolumab infrage. Die Angaben zur Dosierung und Anwendung in Tabelle 3-24 basieren auf der Fachinformation von Nivolumab (Opdivo®) [3].

Bei der adjuvanten Behandlung mit Nivolumab (Opdivo®) über 12 Monate fallen bei Behandlung mit 240 mg pro Gabe 26 Behandlungstage an. Pro Behandlungstag werden 2 DSF mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 120 mg benötigt. Für die adjuvante Behandlung über 12 Monate ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 52 DSF mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung à 120 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel 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		
Enfortumab vedotin (Padcev™)	PADCEV 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St | 20 mg PZN: 17502970 AVP: 560,10 €	527,99 € [1,77 €[a]; 30,34 €[b]]
Enfortumab vedotin (Padcev™)	PADCEV 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St | 30 mg PZN: 17502987AVP: 834,12 €	786,84 € [1,77 €[a]; 45,51 €[b]]
Pembrolizumab (Keytruda®)	KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg/4 ml 2 St | 100 mg PZN:19478508 AVP: 4.854,03 €	4.578,38 € [1,77 €[a]; 273,88 €[b]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel 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**
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nivolumab (Opdivo®)	OPDIVO (12 ml = 120 mg) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St | 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.540,48 €	1.454,07 € [1,77 €[a]; 84,64 €[b]]
Stand Lauer-Taxe: 01.07.2026 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenkassen

Die in Tabelle 3-25 dargestellten Preise sowie Abschläge basieren auf den Angaben in der Lauer-Taxe. Die Preisabfrage erfolgte zuletzt am 01.07.2026. Vom Apothekenverkaufspreis (AVP) wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen, um die realen Kosten für die gesetzlichen Krankenkassen zu ermitteln:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Die für die GKV tatsächlich entstehenden Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

GKV-Kosten des Arzneimittels = Apothekenverkaufspreis – Apothekenabschlag (1,77 €) – Herstellerrabatt (7 % des Herstellerabgabepreises)

Für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Abschläge berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur Originalpackungen ausgewählt, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind. Packungen, die nicht im Vertrieb, nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, fanden bei der Auswahl keine Berücksichtigung. Packungen, die laut Fachinformation nicht für das Anwendungsgebiet zugelassen sind, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate werden – sofern zutreffend – jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs notwendig sind, herangezogen.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In der nachfolgenden Tabelle 3-26 werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie ermittelt und zusammengefasst. Die Grundlage für die Kalkulation bilden der Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-24) sowie die jeweiligen Kosten der Präparate (siehe Tabelle 3-25). Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der GKV-Kosten pro Packung und dem Jahresdurchschnittsverbrauch sowie der anschließenden Division durch die Einheiten pro Packung (GKV-Kosten pro Packung × (Jahresverbrauch in Einheiten ÷ Einheiten pro Packung)). Die Berechnung der anfallenden Kosten erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Tabelle 3-26: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**	**Durchschnitts-verbrauch pro Patient**	**Arzneimittelkosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, perioperativ				
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Behandlungsschema: 1,25 mg/kg, Tag 1 und 8, alle 3 Wochen; für 9 Zyklen			
Enfortumab vedotin (Padcev™)	PADCEV 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St | 20 mg PZN: 17502970 AVP: 560,10 €	527,99 €	36 DSF (36 Packungen)	47.333,88 €
Enfortumab vedotin (Padcev™)	PADCEV 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St | 30 mg PZN: 17502987 AVP: 834,12 €	786,84 €	36 DSF (36 Packungen)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. AVP oder andere geeignete Angabe in Euro)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**	**Durchschnitts-verbrauch pro Patient**	**Arzneimittelkosten pro Patient in Euro**
Pembrolizumab (Keytruda®)	Behandlungsschema: 200 mg, Tag 1, alle 3 Wochen; für 17 Zyklen			
Pembrolizumab (Keytruda®)	KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg/4 ml 2 St | 100 mg PZN:19478508 AVP: 4.962,26 €	4.578,38 €	34 DSF (17 Packungen)	77.832,46 €
				Summe Enfortumab vedotin + Pembrolizumab: 125.166,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zystektomie, anschließend Nivolumab				
Nivolumab (Opdivo®)	Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg, für 12 Monate			
	OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St | 120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 €	1.454,07 €	52 DSF (52 Packungen)	75.611,64 €
				Summe Zystektomie, anschließend Nivolumab: 75.611,64 €
Stand Lauer-Taxe: 01.07.2026 AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich

diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 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 beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-27: 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 beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, perioperativ				
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	entfällt		
Pembrolizumab (Keytruda®)		entfällt		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zystektomie, anschließend Nivolumab				
Nivolumab (Opdivo®)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht	entfällt		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

„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“ [5], werden bei der Kostenberechnung des G-BA jedoch regelhaft nicht abgebildet. Unter diesem Aspekt kann sowohl die Betreuung bei der Infusion als auch das Monitoring der Patienten betrachtet werden. Notwendige zusätzliche GKV-Leistungen wie z. B. Vor- oder Begleittherapien ergeben sich aus der Fachinformation nicht.

Insgesamt ergeben sich aus den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Enfortumab vedotin (Padcev™) [1], dem Kombinationspartner Pembrolizumab (Keytruda®) [2], sowie der medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab (Opdivo®) [3] keine regelhaften Unterschiede an zusätzlichen GKV-Leistungen, die in der vorliegenden standardisierten Kostenberechnung zu berücksichtigen sind. Dementsprechend sind in Tabelle 3-27 keine zusätzlichen GKV-Leistungen angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27benannten 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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, perioperativ				
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	entfällt		
Pembrolizumab (Keytruda®)		entfällt		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zystektomie, anschließend Nivolumab				
Nivolumab (Opdivo®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	entfällt		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Sonstige GKV-Leistungen

Der aktuellen Praxis des G-BA entsprechend, wird in der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, ein pauschaler Zuschlag von 100,00 € gemäß Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (sog. Hilfstaxe) berechnet [6]. Der Zuschlag fällt sowohl für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen als auch für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern an, und zwar jeweils einmal pro hergestellter Infusionslösung. Die Anzahl der Infusionen entspricht der Summe der Infusionen, wie in Tabelle 3-23 angegeben. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-30 aufgeführt. Die Kalkulation der sonstigen Kosten für das Therapiejahr pro Patient werden in Tabelle 3-31 abgebildet.

Tabelle 3-30: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	**Kosten pro Anwendung Leistung in Euro**
Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Tabelle 3-31: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Anwendung in Euro**	**Anzahl pro Gabe**	**Anzahl der Gaben pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, perioperativ					
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	18	1.800 €
Pembrolizumab (Keytruda®)			1	17	1.700 €
Summe Enfortumab vedotin + Pembrolizumab:3.500 €					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Art der Leistung**	**Kosten pro Anwendung in Euro**	**Anzahl pro Gabe**	**Anzahl der Gaben pro Patient pro Jahr**	**Kosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zystektomie, anschließend Nivolumab					
Nivolumab (Opdivo®)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg, für 12 Monate			
		100,00 €	1	26	2.600 €
Summe Zystektomie, anschließend Nivolumab: 2.600 €					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab vedotin + Pembrolizumab, perioperativ					
Neoadjuvante Behandlung					
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem	15.777,96 €	entfällt	600,00 €	16.377,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**
Pembrolizumab (Keytruda®)	MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	13.735,14 €	entfällt	300,00 €	14.035,14 €
Adjuvante Behandlung					
Enfortumab vedotin (Padcev™)	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	31.555,92 €	entfällt	1.200,00 €	32.755,92 €
Pembrolizumab (Keytruda®)		64.097,32 €	entfällt	1.400 €	65.497,32 €
Therapie insgesamt					
Enfortumab vedotin (Padcev™)	47.333,88 €		entfällt	1.800,00 €	49.133,88 €
Pembrolizumab (Keytruda®)	77.832,46 €		entfällt	1.700,00 €	79.532,46 €
Therapie insgesamt	**125.166,34 €**		**entfällt**	**3.500,00 €**	**128.666,34 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Neoadjuvante Behandlung					
entfällt					
Zystektomie, anschließend beobachtendes Abwarten/Nivolumab					
Adjuvante Behandlung					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit resezierbarem MIBC, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich			
Nivolumab (Opdivo®)		75.611,64 €	entfällt	2.600,00 €	78.211,64 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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.

Für die Größe der Zielpopulation von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, wird von einer Spanne von 1.692–2.108 GKV-versicherten Patienten ausgegangen (siehe Abschnitt 3.2.4).

In der Fachinformation von Enfortumab vedotin ist als Kontraindikation für die Behandlung eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels angegeben [1].

Die Behandlung von MIBC-Patienten ist insgesamt ein therapeutischer Kontext, in dem individuelle Aspekte bei der Therapieentscheidung eine große Rolle spielen. Vor der Zulassung von Enfortumab vedotin gab es für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen, keine uneingeschränkt empfohlene systemische Therapieoption. AOK Plus- und GWQ-Daten des Zeitraums Oktober 2021 bis Juni 2023 ergeben das folgende Bild: ca. drei Viertel der MIBC-Patienten wurden lediglich operiert, ohne dass zusätzlich eine systemische Therapie erfolgte [7]. Die Daten differenzieren nicht nach Cisplatin-Eignung, zeigen aber deutlich, dass es bisher einen relevanten Anteil an Patienten in der deutschen Regelversorgung gibt, der sich unter Auswahl der bisher vorhanden Therapieoptionen gegen eine systemische Therapie entscheidet, auch wenn sie für eine solche Behandlung medizinisch geeignet wären. Die Behandlung mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ist eine Therapie mit deutlichem Vorteil im Gesamtüberleben (siehe Studienergebnisse in Modul 4) - ein Aspekt, der für die Patienten großes Gewicht hat [8]. Insgesamt ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt für die hier vorliegende Indikationserweiterung noch nicht valide abschätzbar, welcher Anteil der infrage kommenden Patienten eine Behandlung mit Enfortumab vedotin erhalten 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.

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Faktoren, ist davon auszugehen, dass der Marktanteil von Enfortumab vedotin unter dem möglichen Anteil der berechneten Größe der Zielpopulation liegen wird. Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind vom tatsächlichen Versorgungsanteil unabhängig und in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu Dosierungen und dem Behandlungsmodus wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Enfortumab vedotin, des Kombinationspartners Pembrolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab entnommen [1-3].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.07.2026). Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Abschnitt 3.3.3) bestimmt. Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5. Zudem ist für die Berechnung der Kosten für die Herstellung der parenteralen Lösungen (zytostatikahaltige parenterale Zubereitungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern) die Hilfstaxe, d. h. Anlage 3 der Rahmenverträge für Arzneimittel, als Grundlage verwendet worden [6].

Alle für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft® Excel durchgeführt. Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgte ungerundet, wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier gerundet angegeben werden.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma GmbH (2022): Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. MSD Sharp & Dome GmbH (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. Bristol Myers Squibb GmbH & Co KGaA (BMS) (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2026 [Zugriff: 30.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2026): Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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); Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab). [Zugriff: 04.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11379/2025-04-03_AM-RL-XII-XIIa_Enfortumab-Vedotin_D-1107_TrG.pdf.
6. GKV-Spitzenverband (2025): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen; Stand 1. November 2025. [Zugriff: 01.02.2026]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_39._Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf.
7. Stuart J, Zhuleku E, Mevius A, Squires P, Ramamurthy C, Deiters B, et al. (2026): Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes of Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Retrospective Analysis of Health Insurance Claims Data in Germany. Oncol Ther; 14(1):373–88.
8. Mannion L, Watson V, Mullassery V, Nair R, Charlton T, Northover M, et al. (2024): Treatment preferences of patients with muscle invasive bladder cancer: A discrete choice experiment. BJUI Compass; 5(11):1059–68.

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 zur qualitätsgesicherten Anwendung von Padcev 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurden der aktuellen Fachinformation von Padcev entnommen [1, 2].

Anwendungsgebiete

Muskelinvasives Blasenkarzinom (muscle-invasive bladder cancer, MIBC)

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.

Nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom

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.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

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 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Padcev soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Es ist sicherzustellen, dass ein guter venöser Zugang vorhanden ist, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Bei Verabreichung 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) an den Tagen 1 und 8 eines 21-tätigen Zyklus.

Behandlungsdauer

- 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.

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg alle 3 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Bei Verabreichung am selben Tag soll Pembrolizumab den Patienten nach Enfortumab vedotin verabreicht werden. Weitere Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab sind der Fachinformation von Pembrolizumab zu entnehmen. Dort ist die Dosierung wie folgt angegeben: „Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA in Kombination mit Enfortumab vedotin mit 3 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine radikale Zystektomie ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA in Kombination mit Enfortumab vedotin mit 14 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 7 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unzumutbaren Toxizität erfolgen“ [3].

Tabelle 3-33: Empfohlene Dosisreduktionen von Enfortumab vedotin bei Nebenwirkungen

	Dosisstufe
Startdosis	1,25 mg/kg bis zu 125 mg
Erste Dosisreduktion	1,0 mg/kg bis zu 100 mg
Zweite Dosisreduktion	0,75 mg/kg bis zu 75 mg
Dritte Dosisreduktion	0,5 mg/kg bis zu 50 mg

Dosisanpassungen

Tabelle 3-34: Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen von Enfortumab vedotin

Nebenwirkung	**Schweregrad***	**Dosisanpassung***
Hautreaktionen	Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (toxische epidermale Nekrolyse, TEN) oder bullöse Läsionen	Sofort unterbrechen und an einen Facharzt überweisen.
	Bestätigte(s) SJS oder TEN; Grad 4 oder rezidivierend Grad 3	Dauerhaft absetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung*
	Grad 2, sich verschlechternd Grad 2, mit Fieber Grad 3	• Unterbrechung bis Grad ≤ 1 • Überweisung an einen Facharzt soll in Erwägung gezogen werden • Wiederaufnahme in der gleichen Dosisstufe oder Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht ziehen (siehe Tabelle 3 der Fachinformation)
Hyperglykämie	Glucose im Blut > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	• Unterbrechung bis die erhöhte Glucose im Blut auf ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl) gesunken ist • Wiederaufnahme der Behandlung in der gleichen Dosisstufe
Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	Grad 2	• Unterbrechung bis Grad ≤ 1, dann Wiederaufnahme mit der gleichen Dosis oder Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht ziehen (siehe Tabelle 3 der Fachinformation).
	Grad ≥ 3	Dauerhaft absetzen.
Periphere Neuropathie	Grad 2	• Unterbrechen bis Grad ≤ 1 • Beim ersten Auftreten die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen • Bei einem Wiederauftreten die Behandlung unterbrechen bis Grad ≤ 1, dann Wiederaufnahme der Behandlung, reduziert um eine Dosisstufe (siehe Tabelle 3 der Fachinformation)
	Grad ≥ 3	Dauerhaft absetzen.
*Die Toxizität wurde gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse des nationalen Krebsinstituts der USA, Version 5.0, NCI CTCAE v5.0) eingestuft, wobei Grad 1 leicht, Grad 2 moderat, Grad 3 schwer und Grad 4 lebensbedrohlich bedeutet.		

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter [Kreatininclearance (KrCL) > 60–90 ml/min], moderater (KrCL 30–60 ml/min) oder schwerer (KrCL 15–< 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (KrCL < 15 ml/min) wurde Enfortumab vedotin nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [Gesamtbilirubin von 1 bis 1,5 × obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN) und beliebigem Aspartat-Aminotransferase(AST)-Wert oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN] ist keine Dosisanpassung erforderlich. Enfortumab vedotin wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit moderater und schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Es wird erwartet, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition gegenüber MMAE (die zytotoxische Substanz) erhöht; daher sollen die Patienten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Aufgrund der spärlichen Datenlage bei Patienten mit moderater und schwerer Leberfunktionsstörung kann keine spezifische Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet MIBC keine relevante Anwendung von Enfortumab vedotin bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

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.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Hautreaktionen

Hautreaktionen werden mit Enfortumab vedotin als Folge der Bindung von Enfortumab vedotin an das in der Haut exprimierte Nectin-4 in Verbindung gebracht. Fieber oder grippeähnliche Symptome können das erste Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein. Wenn dies auftritt, sollen die Patienten beobachtet werden.

Leichte bis moderate Hautreaktionen, vorwiegend makulopapulöser Ausschlag, wurden mit Enfortumab vedotin berichtet. Die Inzidenzrate für Hautreaktionen war höher, wenn Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wurde, im Vergleich zu Enfortumab vedotin als Monotherapie. Schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Epidermolysis acuta toxica (toxische epidermale Nekrolyse, TEN), mit tödlichem Ausgang sind ebenfalls bei Patienten aufgetreten, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden, vorwiegend während des ersten Behandlungszyklus.

Die Patienten sollen beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei leichten bis moderaten Hautreaktionen kann eine geeignete Behandlung, wie z. B. topische Kortikosteroide und Antihistaminika, erwogen werden. Bei Verdacht auf SJS oder TEN, oder im Falle von beginnenden bullösen Hautläsionen, ist die Behandlung sofort zu unterbrechen und der Patienten an einen Facharzt zu überweisen. Eine histologische Bestätigung, einschließlich der Erwägung von mehreren Biopsien, ist für die Früherkennung entscheidend, da Diagnose und Intervention die Prognose verbessern können. Bei bestätigtem SJS oder TEN, Grad 4- oder wiederkehrenden Grad 3-Hautreaktionen ist Padcev dauerhaft abzusetzen. Bei sich verschlechternden Grad 2-Hautreaktionen, Grad 2-Hautreaktionen mit Fieber oder bei Grad 3-Hautreaktionen soll die Behandlung unterbrochen werden bis Grad ≤ 1 erreicht ist und eine Überweisung an einen Facharzt in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung soll in der gleichen Dosisstufe wieder aufgenommen oder eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe in Betracht gezogen werden (siehe oben, bzw. Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Pneumonitis/ILD

Bei Patienten, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden, traten Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Pneumonitis/ILD auf. Die Inzidenzrate für Pneumonitis/ILD, einschließlich schwerer Ereignisse, war höher, wenn Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wurde, im Vergleich zu Enfortumab vedotin als Monotherapie.

Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Pneumonitis/ILD hinweisen können, wie z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate in radiologischen Untersuchungen, überwacht werden. Bei Ereignissen des Grades ≥ 2 sollen Kortikosteroide verabreicht werden (z. B. eine Anfangsdosis von 1–2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent und anschließendes Ausschleichen). Die Behandlung mit Padcev ist bei vorliegender Grad-2-Pneumonitis/-ILD zu unterbrechen und eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen. Bei Grad-≥ 3-Pneumonitis/-ILD ist Padcev dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hyperglykämie

Hyperglykämie und diabetische Ketoazidose, einschließlich tödlicher Ereignisse, traten bei Patienten mit und ohne vorbestehenden Diabetes mellitus auf, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden. Hyperglykämie trat häufiger bei Patienten mit vorbestehender Hyperglykämie oder einem hohen Body-Mass-Index (≥ 30 kg/m^2) auf. Patienten mit einem Ausgangs-HämoglobinA1c (HbA1c) ≥ 8 % wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Der Glucosespiegel im Blut soll bei Patienten mit Diabetes mellitus oder dem Risiko für Diabetes mellitus oder Hyperglykämie vor Verabreichung der Dosis und regelmäßig im Behandlungsverlauf je nach klinischen Erfordernissen kontrolliert werden. Wenn die Glucose im Blut auf > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl) erhöht ist, soll die Behandlung mit Padcev pausiert werden, bis die Glucose im Blut ≤ 13,9 mmol/l (≤ 250 mg/dl) beträgt, und es soll entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwerwiegende Infektionen

Schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder Pneumonie (einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang) wurden bei Patienten berichtet, die mit Padcev behandelt wurden. Die Patienten sollen während der Behandlung sorgfältig auf das Auftreten von möglichen schwerwiegenden Infektionen überwacht werden.

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie, vorwiegend periphere sensorische Neuropathie, ist unter Enfortumab vedotin einschließlich Reaktionen vom Grad ≥ 3 aufgetreten. Patienten mit vorbestehender peripherer Neuropathie Grad ≥ 2 wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Die Patienten sollen auf Symptome einer neuen oder sich verschlimmernden peripheren Neuropathie überwacht werden, da bei diesen Patienten eine Verzögerung, Dosisreduktion oder ein Absetzen von Enfortumab vedotin erforderlich sein könnte (siehe Tabelle 3 der Fachinformation). Padcev soll bei peripherer Neuropathie Grad ≥ 3 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Augenerkrankungen

Bei Patienten, die mit Enfortumab vedotin behandelt wurden, traten Augenerkrankungen, vorwiegend trockenes Auge, auf. Die Patienten sollen auf Augenerkrankungen überwacht werden. Künstliche Tränenflüssigkeit zur Prophylaxe des trockenen Auges und eine Überweisung zur augenärztlichen Untersuchung sollen in Betracht gezogen werden, wenn die okulären Symptome nicht abklingen oder sich verschlimmern.

Extravasat an der Infusionsstelle

Haut- und Weichteilverletzungen wurden nach der Verabreichung von Enfortumab vedotin beobachtet, wenn ein Extravasat auftrat (siehe Abschnitt 4.8). Ein guter venöser Zugang muss sichergestellt sein, bevor die Behandlung mit Padcev begonnen wird, während der Verabreichung ist auf ein mögliches Extravasat an der Infusionsstelle zu achten. Wenn ein Extravasat auftritt, muss die Infusion gestoppt und auf Nebenwirkungen geachtet werden.

Embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung

Schwangere Frauen sollen über das mögliche Risiko für einen Fetus informiert werden. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter soll geraten werden, innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Enfortumab vedotin einen Schwangerschaftstest durchzuführen und während der Behandlung und für mindestens 12 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern, die mit Enfortumab vedotin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für bis zu 9 Monate nach der letzten Dosis von Padcev kein Kind zu zeugen.

Informationspaket für Patienten

Der Verschreiber muss die Risiken der Therapie mit Padcev mit dem Patienten besprechen, einschließlich der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Mit jeder Verschreibung sollen den Patienten die Gebrauchsinformation für Patienten und die Patientenkarte ausgehändigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Enfortumab vedotin durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin und Arzneimitteln, die über CYP3A4 (Substrate) metabolisiert werden, birgt kein klinisch relevantes Risiko einer Induktion pharmakokinetischer Interaktionen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Enfortumab vedotin

CYP3A4-Inhibitoren, -Substrate oder -Induktoren

Eine physiologisch-basierte pharmakokinetische Modellierung (PBPK) hat ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin mit Ketoconazol (einem kombinierten P Glykoprotein[P-gp]- und starken CYP3A-Inhibitor) voraussichtlich die Cmax des unkonjugierten MMAE und die Area under the curve(AUC)-Exposition in geringem Maße erhöht, wobei sich die Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Exposition nicht ändert. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) sollen engmaschiger auf Anzeichen für Toxizitäten überwacht werden.

Unkonjugiertes MMAE wird voraussichtlich nicht die AUC von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind (z. B. Midazolam), verändern.

Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) können möglicherweise die Exposition von unkonjugiertem MMAE mit moderatem Effekt verringern.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ein Schwangerschaftstest wird für Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung empfohlen. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sollen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern, die mit Enfortumab vedotin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für bis zu 4 Monate nach der letzten Dosis von Padcev kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Padcev kann, basierend auf Erkenntnissen aus Tierversuchen, bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fetus schädigen. Studien zur Embryo-fetalen-Entwicklung an weiblichen Ratten haben gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von Enfortumab vedotin zu einer verminderten Anzahl lebensfähiger Feten, einer reduzierten Wurfgröße und vermehrten frühen Resorptionen führte. Die Anwendung von Padcev während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enfortumab vedotin in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Padcev und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bei Ratten führte eine wiederholte Verabreichung von Enfortumab vedotin zu Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. MMAE hat aneugene Eigenschaften. Daher wird Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einfrieren und lagern zu lassen. Es liegen keine Daten über die Wirkung von Padcev auf die menschliche Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Padcev hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Muskelinvasives Blasenkarzinom

Die Sicherheit von Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde bei 167 Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg in Kombination mit Pembrolizumab in einer Phase-3-Studie (EV-303) erhielten (siehe Tabelle 5). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 6,3 Monaten (Bereich: 0,03 bis 19,7 Monate) gegenüber der Kombination von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab exponiert. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Enfortumab vedotin allein betrug 5,5 Monate (Bereich: 0,03 bis 14,1 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab waren Pruritus (47,3 %), Alopezie (34,7 %), Diarrhö (34,1 %), Ermüdung/Fatigue (32,3 %), Anämie (30,5 %), verminderter Appetit (28,1 %), Dysgeusie (28,1 %), Übelkeit (25,7 %), Ausschlag (25,1 %), erhöhte Aspartataminotransferase (24 %), erniedrigtes Gewicht (19,8 %), erhöhte Alaninaminotransferase (19,2 %), makulo-papulöser Ausschlag (16,2 %), trockene Haut (15 %), Hypothyreose (14,4 %), periphere sensorische Neuropathie (13,8 %), Hyperglykämie (12,6 %) und periphere Neuropathie (10,2 %).

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (≥ 2 %) war Diarrhö (2,4 %). Einundvierzig Prozent der Patienten setzten Enfortumab vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigste Nebenwirkung (≥ 2 %), die zum Absetzen führte, war periphere sensorische Neuropathie (2,4 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung von Enfortumab vedotin führten, traten bei 44 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren Diarrhö (4,2 %), Ausschlag (4,2 %), Neutropenie (3,6 %), Ermüdung/Fatigue (3 %), Hyperglykämie (3 %) und Pruritus (2,4 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Enfortumab vedotin führten, traten bei 17 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisreduktion führten, waren Ausschlag (2,4 %) und erniedrigtes Gewicht (2,4 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die während klinischer Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab beobachteten oder durch die Anwendung von Enfortumab vedotin nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse und darin nach Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-35: Nebenwirkungen bei mit Enfortumab vedotin behandelten Patienten

Häufigkeit	**Beobachtete UE bei Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Sepsis, Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Thrombozytopenie
Nicht bekannt[1]	Neutropenie, febrile Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperglykämie, verminderter Appetit
Nicht bekannt[a]	Diabetische Ketoazidose
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie
Häufig	Periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Gangstörung, muskuläre Schwäche, Neurotoxizität
Gelegentlich	Dysästhesie, Polyneuropathie, Myasthenia gravis, Neuralgie, Peroneuslähmung, brennendes Gefühl auf der Haut
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Trockenes Auge
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	

Häufigkeit	Beobachtete UE bei Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab
Häufig	Pneumonitis/ILD[b]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Alopezie, Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag, trockene Haut
Häufig	Ausschlag, Exfoliation der Haut, Konjunktivitis, bullöse Dermatitis, Blasen, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Ekzem, Erythem, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Hautausschlag, Dermatitis
Gelegentlich	Medikamentenausschlag, generalisierte exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Intertrigo, Hautreizung, Stauungsdermatitis
Nicht bekannt[a]	Epidermolysis acuta toxica, Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung, Pigmentierungsstörung, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermalnekrose, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Myositis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue
Häufig	Extravasat an der Infusionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigtes Gewicht
Häufig	Erhöhte Lipase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion
a: Basierend auf weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung. b: Schließt ein: Akutes Atemnotsyndrom, autoimmune Lungenerkrankung, immunvermittelte Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung, Opazität in der Lunge, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, Lungenfibrose, Lungentoxizität, pulmonale Sarkoidose und Sarkoidose.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Insgesamt wurden 159 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab vedotin nach Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von MIBC getestet. Bei 3 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 156), waren insgesamt 2 (1,3 %) nach Beginn der Studie positiv.

Insgesamt wurden 490 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab vedotin nach Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom getestet. Bei 24 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 466), waren insgesamt 14 (3 %) nach Beginn der Studie positiv.

Insgesamt wurden 697 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg als Monotherapie getestet. Bei 16 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 681), waren insgesamt 24 (3,5 %) nach Beginn der Studie positiv.

Die Inzidenz der therapiebedingten Anti-Enfortumab-vedotin-Antikörperbildung war bei Beurteilung nach Verabreichung von Enfortumab vedotin als Monotherapie und in Kombination mit Pembrolizumab konsistent.

Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit Antikörpern gegen Padcev können keine Rückschlüsse auf einen möglichen Einfluss der Immunogenität auf die Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakokinetik gezogen werden.

Hautreaktionen

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab traten bei 89 % (648) der 731 Patienten Hautreaktionen auf, und die Mehrheit dieser Hautreaktionen umfassten makulopapulösen Ausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag und papulösen Ausschlag. Schwere (Grad 3 oder 4) Hautreaktionen traten bei 19 % (135) der Patienten auf (Grad 3: 17 %, Grad 4: 2 %). Ein tödliches Ereignis von toxisch epidermaler Nekrolyse trat bei einem Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen betrug 1,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 17,2 Monate). Von den Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 496), hatten 76 % eine vollständige Rückbildung, 16 % eine partielle Verbesserung und 8 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 24 % der Patienten mit noch vorhandenen Hautreaktionen bei der letzten Beurteilung hatten 25 % Ereignisse des Grades ≥ 2.

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie traten bei 57 % (452) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten Hautreaktionen auf. Schwere (Grad 3 oder 4) Hautreaktionen traten bei 14 % (108) der Patienten auf und die Mehrheit dieser Reaktionen umfasste einen makulo-papulösen Ausschlag, Stomatitis, einen erythematösen Ausschlag, einen Ausschlag oder einen Medikamentenausschlag. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen betrug 0,7 Monate (Bereich: 0,1 bis 8,2 Monate). Schwerwiegende Hautreaktionen traten bei 4,3 % (34) der Patienten auf. Von den Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 366), hatten 61 % eine vollständige Rückbildung, 24 % eine partielle Verbesserung und 15 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 39 % der Patienten mit noch vorhandenen Hautreaktionen zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung hatten 38 % Ereignisse des Grades ≥ 2.

Pneumonitis/ILD

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab trat eine Pneumonitis/ILD bei 9,4% (69) der 731 Patienten auf. Bei 20 Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) Pneumonitis/ILD auf (Grad 3: 2,3 %, Grad 4: 0,4 %). Pneumonitis/ILD führte bei 2,1 % der Patienten zum Absetzen von Enfortumab vedotin. Bei 3 Patienten trat ein tödliches Pneumonitis-/ILD-Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Pneumonitis/ILD jeden Grades betrug 4,1 Monate (Bereich: 0,3 bis 26,2 Monate).

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat eine Pneumonitis/ILD bei 3,3 % (26) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei weniger als 1 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) Pneumonitis/ILD auf (Grad 3: 0,5 %, Grad 4: 0,3 %). Pneumonitis/ILD führte bei 0,5 % der Patienten zum Absetzen von Enfortumab vedotin. Es traten keine Todesfälle im Zusammenhang mit Pneumonitis/ILD auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Pneumonitis/ILD jeden Grades betrug 2,7 Monate (Bereich: 0,6 bis 6,0 Monate), die mediane Dauer für Pneumonitis/ILD betrug 1,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 43,0 Monate). Von den 26 Patienten, bei denen eine Pneumonitis/ILD auftrat, kam es bei 8 (30,8 %) zu einer Rückbildung der Symtome.

Hyperglykämie

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat eine Hyperglykämie (Glucose im Blut > 13,9 mmol/l) bei 17 % (133) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Ereignisse mit Hyperglykämie traten bei 2,5 % der Patienten auf, 7 % der Patienten entwickelten eine schwere Hyperglykämie (Grad 3 oder 4) und bei 0,3 % der Patienten traten tödliche Ereignisse auf, je ein Ereignis mit Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose. Die Inzidenz von Hyperglykämien des Grades 3 – 4 stieg durchweg bei Patienten mit höherem Body-Mass-Index und bei Patienten mit höherem Ausgangs-HbA1c. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperglykämie betrug 0,5 Monate (Bereich: 0 bis 20,3 Monate). Von den Patienten, bei denen eine Hyperglykämie auftrat und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 106), hatten 66 % eine vollständige Rückbildung, 19 % eine partielle Verbesserung und 15 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 34 % der Patienten mit noch vorhandener Hyperglykämie bei der letzten Beurteilung hatten 64 % Ereignisse des Grades ≥ 2.

Periphere Neuropathie

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat eine periphere Neuropathie bei 53 % (422) der 793 mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei 5 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) periphere Neuropathie einschließlich sensorischer und motorischer Ereignisse auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer peripheren Neuropathie des Grades ≥ 2 betrug 5 Monate (Bereich: 0,1 bis 20,2 Monate). Von den Patienten, bei denen eine Neuropathie auftrat und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 340), hatten 14 % eine vollständige Rückbildung, 46 % eine partielle Verbesserung und 41 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 86 % der Patienten mit noch vorhandener Neuropathie zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung hatten 51 % Ereignisse des Grades ≥ 2.

Augenerkrankungen

In klinischen Studien mit Enfortumab vedotin als Monotherapie trat während der Behandlung mit Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg bei 30 % der Patienten trockenes Auge auf. Die Behandlung wurde aufgrund von trockenem Auge bei 1,5 % der Patienten unterbrochen und bei 0,1 % der Patienten dauerhaft abgebrochen. Nur bei 3 Patienten (0,4 %) trat ein schweres trockenes Auge (Grad 3) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des trockenen Auges betrug 1,7 Monate (Bereich: 0 bis 30,6 Monate).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Enfortumab vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde bei 202 Patienten < 65 Jahren und 529 Patienten ≥ 65 Jahren untersucht. Generell war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren höher als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren, insbesondere bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (58,8 % bzw. 40,1 %) und Ereignissen des Grades ≥ 3 (79,8 % bzw. 65,3 %).

Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosis mit Enfortumab vedotin. Im Falle einer Überdosis soll 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.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Angaben in Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) [1]

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

Angaben in Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) [1]

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

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.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Produktinformation beinhaltet keinen Annex IV.

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

Nicht zutreffend.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Angaben zu Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem EPAR bzw. dem zugehörigen Risk-Management-Plan entnommen [4-7].

Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Hautreaktionen Hyperglykämie Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung
Bedeutende potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine

Tabelle 3-37: Zusammenfassung der Pharmakovigilanzaktivitäten

Studie **Status**	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheits-bedenken**	**Meilensteine**	**Fälligkeits-termine**
Kategorie 1 - Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind.				
Keine	-	-	-	-
Kategorie 2 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen (Specific Obligations) im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt.				
Keine	-	-	-	-
Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Protokoll 7465-PV-002 Eine nichtinterventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Non-Interventional Post Authorization Safety Study, NI-PASS) zur Beurteilung der Wirksamkeit der Patientenkarte (eingereicht am 13. Oktober 2025)	Bewertung des Verständnisses und des Bewusstseins der Patienten für den Inhalt der Patientenkarte in Bezug auf die Risiken von Hautreaktionen und die Verhaltensweisen der Patienten zur Risikominimierung.	Hautreaktionen	Einreichung des finalen Reports bei der EMA	Geplant und beendet in Q3 2025 Die Studie wurde im August 2025 abgeschlossen und die Ergebnisse der EMA zum Review übersandt. Die Ergebnisse der Studie wiesen auf ein hohes Bewusstsein für und ein genaues Erkennen des Risikos für schwere Hautreaktionen bei Padcev-Patienten und ihren Betreuern hin.
EMA: European Medicines Agency; NI-PASS: Non-Interventional - Post Authorization Safety Study				

Tabelle 3-38: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits-bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hautreaktionen	Routinemäßige Risikokommunikation: • Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 erläutert: • In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind Empfehlungen zur Überwachung der schweren Hautreaktionen, beginnend mit dem ersten Zyklus und während der Behandlung mit Enfortumab vedotin, enthalten. Fieber oder grippeähnliche Symptome können das erste Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein, und die Patienten sollten beobachtet werden, wenn diese auftreten. – Bei einer Verschlechterung des Grades 2, Fieber (Grad 2) oder Hautreaktionen (Grad 3) sollte die Behandlung bis zu Grad ≤ 1 unterbrochen und eine Überweisung an einen Facharzt in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden oder es sollte eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe erwogen werden. – Bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Epidermolysis acuta toxica (TEN) oder bei Auftreten bullöser Läsionen ist die Behandlung sofort einzustellen und eine Überweisung an einen Facharzt vorzunehmen; eine histologische Bestätigung, einschließlich der Berücksichtigung mehrerer Biopsien, ist für die Früherkennung von entscheidender Bedeutung, da Diagnose und Intervention die Prognose verbessern können. – Enfortumab vedotin soll bei bestätigtem SJS oder TEN, Grad 4 oder wiederkehrenden schweren Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden. • Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und einem Behandlungsabbruch zu Enfortumab vedotin sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 beschrieben. Andere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Patientenkarte	Keine[a]
Hyperglykämie	Routinemäßige Risikokommunikation: • Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4	Keine

Sicherheits-bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos: • Empfehlungen zur Überwachung der Glucosespiegel im Blut vor der Verabreichung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung bei Patienten mit oder dem Risiko für Diabetes mellitus oder Hyperglykämie sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 beschrieben. • Bei Patienten mit erhöhter Blutglucose > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl), sollte EV pausiert werden, bis der Glucosespiegel im Blut < 13,9 mmol/l beträgt. • Empfehlungen zur Behandlungsunterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit Enfortumab vedotin sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 beschrieben. Andere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Keine	
Pneumonitis/ Interstitielle Lungenerkrankung	Routinemäßige Risikokommunikation: • Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Adressierung des Risikos: • Für eine Pneumonitis/interstitielle Lungen-erkrankung des Grades 2 ist Enfortumab vedotin bis zum Grad ≤ 1 abzusetzen, anschließend ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen oder eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe zu erwägen. Bei Grad ≥ 3 der Pneumonitis/ interstitiellen Lungenerkrankung muss Enfortumab vedotin dauerhaft abgesetzt werden. Andere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Keine	Keine
[a]Die mit der Zulassung geforderte Studie (NI-PASS) zur Bewertung des Verständnisses der Patientenakte ist inzwischen abgeschlossen, es sind aktuell keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung gefordert [6]. SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Epidermolysis acuta toxica		

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

Nicht zutreffend.

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation sowie der Produktinformation von Enfortumab vedotin (Padcev) und deren Anhängen, dem Bewertungsbericht des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) entnommen [1, 2, 4-7].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA), Astellas Pharma Europe B. V. (2022): Enfortumab Vedotin (Padcev), EPAR - Product Information; Stand: Juni 2026. [Zugriff: 29.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/padcev-epar-product-information_de.pdf.
2. Astellas Pharma GmbH (2022): Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. MSD Sharp & Dome GmbH (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. European Medicines Agency (EMA), Astellas Pharma B. V. (2022): Enfortumab Vedotin (Padcev): European Public Assessment Report (EPAR), Erstzulassung. [Zugriff: 03.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Astellas Pharma B. V., European Medicines Agency (EMA) (2025): Padcev: EPAR-Risk Management Plan (Stand: September 2025). [Zugriff: 10.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/padcev-epar-risk-management-plan_en.pdf.
6. Astellas Pharma B. V. (2026): European Union Risk Management Plan; Enfortumab vedotin (Padcev™); Version von Mai 2026.
7. European Medicines Agency (EMA), Astellas Pharma B. V. (2026): Enfortumab Vedotin (Padcev): European Public Assessment Report (EPAR), Type-II-Variation. [Zugriff: 13.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-vr-0000312495-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-39 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-39 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 3-39: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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	Therapie und Überwachung	Seite 1; Abschnitt 4.2 „Die Behandlung mit Padcev **soll** durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.“	ja
2	Überwachung	Seite 1; Abschnitt 4.2 „Es wird erwartet, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition gegenüber MMAE (die zytotoxische Substanz) erhöht; daher **sollen** die Patienten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden.“	ja
3	Dokumentation	Seite 2; Abschnitt 4.4 „Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, **müssen** die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.“	ja
4	Überwachung	Seite 2; Abschnitt 4.4 „Die Patienten **sollen** beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden.“	ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Überwachung	Seite 2; Abschnitt 4.4 „**Überwachen Sie** die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Pneumonitis/ILD hinweisen können, wie z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate in radiologischen Untersuchungen.“	ja
6	Überwachung	Seite 2/3; Abschnitt 4.4 „Der Glucosespiegel im Blut **soll** bei Patienten mit Diabetes mellitus oder dem Risiko für Diabetes mellitus oder Hyperglykämie vor Verabreichung der Dosis und regelmäßig im Behandlungsverlauf je nach klinischen Erfordernissen kontrolliert werden.“	ja
7	Überwachung	Seite 3; Abschnitt 4.4 „Die Patienten **sollen** während der Behandlung sorgfältig auf das Auftreten von möglichen schwerwiegenden Infektionen überwacht werden.“	ja
8	Überwachung	Seite 3; Abschnitt 4.4 „Die Patienten **sollen** auf Symptome einer neuen oder sich verschlimmernden peripheren Neuropathie überwacht werden, da bei diesen Patienten eine Verzögerung, Dosisreduktion oder ein Absetzen von Enfortumab vedotin erforderlich sein könnte.“	ja
9	Überwachung	Seite 3; Abschnitt 4.4 „Die Patienten **sollen** auf Augenerkrankungen überwacht werden.“	ja
10	Information	Seite 3; Abschnitt 4.4 „Schwangere Frauen **sollen** über das mögliche Risiko für einen Fetus informiert werden.“	ja
11	Information	Seite 3; Abschnitt 4.4 „Der Verschreiber **muss** die Risiken der Therapie mit Padcev mit dem Patienten besprechen, einschließlich der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Mit jeder Verschreibung sollen den Patienten die Gebrauchsinformation für Patienten und die Patienten karte ausgehändigt werden.“	ja
12	Überwachung	Seite 3; Abschnitt 4.5 „Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) **sollen engmaschiger** auf Anzeichen für Toxizitäten überwacht werden.“	ja
13	Überwachung	Seite 6; Abschnitt 4.9 „Im Falle einer Überdosis **soll** der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung unter	ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3,6 Tagen (ADC) und 2,6 Tagen (MMAE) durchgeführt werden.“	
ADC: Antibody drug conjugate, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ILD: *Interstitial lung disease*, Interstitielle Lungenerkrankung; MMAE: Monomethyl-Auristatin E			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation von Enfortumab vedotin mit dem Stand Juni 2026 herangezogen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-39, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungs-positionen 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 3-39 bei.

Keiner der oben aufgeführten Leistungen ist bisher nicht oder nicht vollständig im EBM abgebildet. Die Durchführung und Überwachung der Behandlung mit Enfortumab vedotin von einem erfahrenen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Harnblasenkarzinom erfordert keine EBM-Ziffer.

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

Für die Bezeichnung ärztlicher Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Enfortumab vedotin wurde die EBM-Version vom 02. Quartal 2026 herangezogen [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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum

Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 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. Astellas Pharma GmbH (2022): Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2026): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2026. [Zugriff: 09.06.2026]. URL: https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf.

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 vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, 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.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

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, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische 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)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-40 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.

Das zu bewertende Arzneimittel wurde vor dem 01.01.2025 in den Verkehr gebracht. Angaben zu Prüfungsteilnehmern an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V sind daher nicht zu machen.

Tabelle 3-40: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	**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**
	<Studie 1>							

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a]	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
[a] Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

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.

Nicht zutreffend