

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab Vedotin (PADCEV™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3A

Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor

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

Stand: 24.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	28
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	29
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	34
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	46
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	49
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	62
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	69
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	70
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	72
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	92
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	100
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	109
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	134
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	144
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	145
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	146
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	151
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	151
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	161
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	162
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	163
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	166
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	167
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	167
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	168
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	170

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Empfehlungen aus Leitlinien für das spezifische Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin (Patienten, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben).....	16
Tabelle 3-2: Praktische Anwendung der Chemotherapien Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin im AWG von Enfortumab Vedotin.....	23
Tabelle 3-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ auf Basis der NMA zwischen den Taxanen vs. Vinflunin	26
Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung für das UC der Harnblase.....	37
Tabelle 3-5: Einteilung der Tumore des UC anhand der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016	38
Tabelle 3-6: Inzidenz (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2018 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+	51
Tabelle 3-7: Inzidenz (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2018 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose.....	53
Tabelle 3-8: Altersstandardisierte Erkrankungsrate des Urothelkarzinoms in Deutschland von 1999–2018 je 100.000 Einwohner (alter Europastandard).....	54
Tabelle 3-9: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland für das Jahr 2018 nach Altersgruppen und Geschlecht	55
Tabelle 3-10: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland von 2004–2018 nach Geschlecht; Altersgruppen: 0–75+.....	56
Tabelle 3-11: Mortalität (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+	57
Tabelle 3-12: Mortalität (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose.....	58
Tabelle 3-13: Altersstandardisierte Sterberate des Urothelkarzinoms in Deutschland von 1999–2019 je 100.000 Einwohner (alter Europastandard) nach Geschlecht und Diagnose	59
Tabelle 3-14: Inzidenz und Sterbefälle des UC (Fallzahlen) in Deutschland für die Jahre 1999–2019 nach Geschlecht; Altersgruppen 0–85+	60
Tabelle 3-15: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres- sowie 5-Jahres-Prävalenz des UC bis zum Jahr 2025	61
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	62
Tabelle 3-17: Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression unter einer PD-(L)1-Inhibitor-Therapie nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie auf Basis der Zulassungsstudien	64
Tabelle 3-18: Herleitung der Zielpopulation der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben	65

Tabelle 3-19: Herleitung der Zielpopulation auf Basis der EVOLVE-Studie	67
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	69
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	89
Tabelle 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	92
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	100
Tabelle 3-25: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enfortumab Vedotin.....	105
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels.....	106
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	110
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	123
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	126
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	134
Tabelle 3-31: Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen	151
Tabelle 3-32: Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom	152
Tabelle 3-33: Nebenwirkungen.....	158
Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	163
Tabelle 3-35: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan.....	164
Tabelle 3-36: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	165
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	168

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Netzwerk des indirekten Vergleichs zwischen den Taxanen und Vinflunin	25
Abbildung 2: Stadien und Arten des UC der Harnblase	39
Abbildung 3: Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms gemäß der Onkopedia-Leitlinie.....	44
Abbildung 4: Behandlungspfad des metastasierten Urothelkarzinoms gemäß EAU-Leitlinie	45
Abbildung 5: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C67) des Harnblasenkarzinoms in Deutschland von 1999–2018/2019 je 100.000 Einwohner (alter Europastandard), Prognose (Inzidenz) bis 2022	52
Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsraten des Harnblasenkarzinoms nach Geschlecht je 100.000 Einwohner, ICD-10 C67, Deutschland 2017–2018.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	<i>Antibody-Drug Conjugate</i>
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-Nutzen-V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATE	Atezolizumab
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A (<i>Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A</i>)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cis	<i>Carcinoma in situ</i>
CT	Computertomographie
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDMVAC	<i>Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKA	Diabetische Ketoazidose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DOC	Docetaxel
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERK	<i>Extracellular-signal-regulated kinase</i>
EU	Europäische Union
EV	Enfortumab Vedotin
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FGFR	<i>Fibroblast growth factor receptor</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GC	<i>Gemcitabin + Cisplatin</i>
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
HbA1c	Hämoglobin-A1c
HR	<i>Hazard Ratio</i>
I.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
ICD-O-3	Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie
IO	Immuntherapie
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KrCL	Kreatininclearance
LA	<i>Locally advanced</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEK	Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase
MIBC	<i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i>
MMAE	Monomethyl Auristatin E
MRT	Magnetresonanztomographie
mUC	Metastasiertes Urothelkarzinom
MVAC	Cisplatin + Gemcitabin oder Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin
NaCl	Natriumchloridlösung
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NI-PASS	Nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (<i>Non-Interventional Post Authorization Safety Study</i>)

Abkürzung	Bedeutung
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
NMIBC	<i>Non-muscle Invasive Bladder Cancer</i>
ORR	Gesamtansprechrage (<i>overall response rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
p. o.	Peroral
PAC	Paclitaxel
PBPK	<i>Physiologically based pharmacokinetic</i>
PD-1	<i>Programmed Death Receptor-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PEM	Pembrolizumab
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PSURs	Periodic Safety Update Reports
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin homolog</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RB1	<i>RB Transcriptional Corepressor 1</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SE	Standardfehler (<i>standard error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen
TAX	Taxane
TEN	Epidermolysis acuta toxica
Tgl.	Täglich
TNM	<i>Tumor / Node / Metastasis</i>
TRM	<i>Tumorregister München</i>
TSC1	<i>TSC Complex Subunit 1</i>
TUR	Transurethrale Resektion
UC	Urothelkarzinom (<i>Urothelial Carcinoma</i>)

Abkürzung	Bedeutung
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
ULN	Oberer Wert des Normbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VIN	Vinflunin
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet (AWG) „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.“ (1) leitet Astellas

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und *Best Supportive Care (BSC)*

als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ab.

Abweichungen der hier benannten ZVT von der vom G-BA festgelegten ZVT werden in Abschnitt 3.1.2 genau begründet.

Hinweis: Das AWG umfasst sowohl die Behandlung von weiblichen als auch von männlichen Patienten.

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).

Ein erstes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 08. März 2018 statt (Beratungsanforderung 2017-B-203) (2). Hinsichtlich der Festlegung der ZVT kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dabei zu folgendem Ergebnis:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enfortumab Vedotin zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben und deren Krankheit während oder nach einer Checkpoint Inhibitor (CPI) Therapie fortgeschritten ist, ist:

- *Vinflunin*

oder

- *eine erneute Cisplatin-basierte Chemotherapie (für Patienten, die abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Verträglichkeit der vorangegangenen Therapien, für eine solche in Frage kommen)*“

Mit Schreiben vom 15. März 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-053-z [2017-B-302]) informierte der G-BA Astellas über die Änderung der ZVT zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom (*Urothelial Carcinoma*, UC) infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Die geänderte ZVT lautete wie folgt (3):

- *„Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin) und von Best-Supportive-Care“*

Am 31. August 2021 fand erneut ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2021-B-203). Der G-BA legte dabei die folgende ZVT fest (4):

„a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind:

- *Vinflunin Monotherapie*

oder

- *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin*

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind:

- *Best-Supportive-Care“*

Gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 31. August 2021 sowie der Verfahrensordnung des G-BA basieren die Aussagen zur ZVT auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der ZVT erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA).

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 Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Astellas weicht von der im Beratungsgespräch (31. August 2021) gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-203) festgelegten ZVT des G-BA ab, da die Empfehlungen der Leitlinien sowie die Versorgungsrealität (§ 6 Absatz 3 VerfO) in Deutschland nicht ausreichend gewürdigt bzw. gewichtet wurden, um allen klinisch relevanten Therapieoptionen in diesem kritischen Erkrankungsstadium gerecht zu werden.

Die Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, befinden sich in einer besonderen Behandlungssituation: für die nahezu austherapierten Patienten liegt basierend auf der verfügbaren Daten- bzw. Studienlage kein Therapiestandard vor. Es sind keine Wirkstoffe spezifisch für dieses AWG zugelassen und auch in den Leitlinien wird anhand der gegenwärtigen Evidenzlage keine Therapieoption präferiert empfohlen.

Da eine Diskrepanz zwischen den in der Versorgung eingesetzten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln und deren Zulassungsstatus besteht, sollte der Arzt für die Behandlung von Patienten im AWG alle verfügbaren Substanzen unter Abwägung von Wirksamkeit und Toxizität in Betracht ziehen, um eine Therapieentscheidung individuell für jeden Patienten (anhand von Allgemeinzustand, Vortherapien etc.) treffen zu können. Eine patientenindividuelle Therapie, unter Berücksichtigung aller verfügbarer Optionen, nimmt auch vor dem Hintergrund möglicher längerfristiger Lieferengpässe, wie z. B. im gegenwärtigen Fall von Vinflunin (Beginn: 08.12.2021; voraussichtliches Ende: 31.12.2022) (5), einen wichtigen Stellenwert ein und ermöglicht dem Arzt eine adäquate Einstellung der Patienten auf eine Medikation ohne zwischenzeitlichen Behandlungswechsel.

Daher sieht Astellas für das vorliegende AWG von Enfortumab Vedotin folgende Vergleichstherapie als zweckmäßig an:

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und *Best Supportive Care (BSC)*

Die Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sollte die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufig eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren.

In der Zulassungsstudie EV-301 wurden im Vergleichsarm die Chemotherapien Vinflunin oder die Taxane Paclitaxel oder Docetaxel eingesetzt. Obwohl die Taxane nicht für diese spezifische Indikation zugelassen sind, wird die ZVT korrekt umgesetzt, da Paclitaxel und Docetaxel sich mit einem höheren Anteil als Vinflunin im AWG in der praktischen Anwendung in Deutschland bewährt haben und daher eine wichtige Rolle im deutschen Versorgungskontext spielen (siehe nachfolgenden Abschnitt „Praktische Anwendung der taxanhaltigen Chemotherapien (Paclitaxel / Docetaxel) in Deutschland“). Zudem stellt eine Therapie mit Taxanen eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entsprechende relevante Behandlungsoption im AWG dar und wird als solche in den Leitlinien genannt. Auch in der Stellungnahme der Fachgesellschaften im Zuge des Beratungsgesprächs (31. August 2021) gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-203) wird eine Therapie nach Maßgabe des Arztes in diesem Patientenkollektiv als Standard betrachtet (6).

Herleitung der ZVT nach 5. Kapitel § 6 G-BA-VerfO

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und *Best Supportive Care (BSC)* ist im AWG von Enfortumab Vedotin als zweckmäßig anzusehen, da aus Sicht von Astellas innerhalb der spezifischen Therapiesituation nahezu austherapierter Patienten zwei maßgebliche Punkte bei der Herleitung der ZVT berücksichtigt werden sollten. Die ZVT sollte gemäß Verfahrensordnung (§ 6 Absatz 3 VerfO) eine nach dem allgemein Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im AWG sein, „[...] vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat [...]“ (7). Dementsprechend sind zum einen die Empfehlungen der Leitlinien besonders zu gewichten, um allen klinisch relevanten Therapieoptionen in diesem kritischen Erkrankungsstadium gerecht zu werden. Zum anderen ist es wichtig, neben den Kriterien 1–4 auch die Versorgungsrealität in Deutschland zu berücksichtigen.

Die Festlegung der ZVT wird nachfolgend unter Berücksichtigung der vorliegenden Kriterien 1–4 zur Herleitung der ZVT nach 5. Kapitel § 6 G-BA-VerfO sowie der Versorgungsrealität in Deutschland (Bewährtheit in der praktischen Anwendung) im Detail geschildert und begründet. Zusätzlich werden unterstützende Analysen zur Prüfung der Gleichwertigkeit der in der Zulassungsstudie EV-301 eingesetzten Chemotherapien Vinflunin und Taxane vorgelegt, um den Stellenwert der Taxane in der ZVT zu unterstreichen.

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

In Deutschland sind keine Wirkstoffe spezifisch für das zugrundeliegende AWG zur Behandlung von Patienten, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, zugelassen.

Zulassungen für die Behandlung von Patienten mit (nach Vortherapie rezidiviertem) lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC besitzen dagegen die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab sowie Vinflunin (8-15). Der Wirkstoff Avelumab, welcher zur Erstlinien-Erhaltungstherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC indiziert ist, liegt außerhalb des AWG von Enfortumab Vedotin, da die Patienten nach der platinhaltigen Chemotherapie progressionsfrei sein müssen (16).

Im vorliegenden AWG wird die Bedeutung der Spezifikation der Zulassung am Beispiel des Indikationstextes von Vinflunin deutlich („*Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung.*“) – das zeigt, dass die Behandlung mit Vinflunin ausschließlich einen Progress nach platinhaltiger Therapie erfordert und sich damit auf eine frühere Therapielinie und eine andere Behandlungssituation als Enfortumab Vedotin bezieht (14).

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist bei Patienten im vorgesehenen AWG nur in Ausnahmefällen indiziert. Diese umfassen eine palliative Zystektomie, eine Metastasenresektion oder eine Strahlentherapie als Therapieoptionen zur Symptomkontrolle (17, 18).

Das Kriterium 2 zur Herleitung der ZVT besitzt im zugrundeliegenden AWG folglich keine Relevanz.

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Für das vorliegende AWG gibt es keine Beschlüsse des G-BA. Die Beschlüsse zu Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab beziehen sich auf die Behandlung nach einer platinhaltigen Therapie bzw. auf nicht-vorbehandelte Patienten (19-23). Der Beschluss zu Avelumab umfasst keine nach Vortherapie rezidivierten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC-Patienten (24). Damit spiegeln diese Beschlüsse aus Sicht von Astellas – ähnlich wie bei Kriterium 1 – nicht das spezifische AWG von Enfortumab Vedotin wider.

Das Kriterium 3 besitzt demnach keinen Einfluss auf die Herleitung der ZVT gemäß Verfahrensordnung.

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Um den allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse im AWG abzubilden (Kriterium 4), werden im Folgenden die Empfehlungen aus nationalen und internationalen Leitlinien dargestellt.

In der S3-Leitlinie gibt es für Patienten, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, keine konkreten Empfehlungen. Für Patienten nach platinhaltiger Vortherapie mit einer Kontraindikation für PD-(L)1-Inhibitoren wird eine Behandlung mit Vinflunin oder mit Taxanen empfohlen (18). Alternativ kann eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Kombinationstherapie (Gemcitabin + Cisplatin) in Betracht gezogen werden – dies aber nur bei ausgewählten Patienten mit einem therapiefreien Intervall von mindestens sechs Monaten. Zudem erwähnt die S3-Leitlinie für Patienten nach einer Vorbehandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren eine Kombinations- oder Monochemotherapie und verweist auf eine Studie, in der eine Taxan-basierte Folgetherapie nach CPI untersucht wurde (18).

Die DGHO-Leitlinie führt Therapieempfehlungen nach den entsprechenden Vorbehandlungen im AWG auf. So wird der Einsatz einer Monochemotherapie mit Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder eine platinhaltige Re-exposition mit Gemcitabin + Cisplatin oder nach dem MVAC-Schema (Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin) empfohlen. Als zusätzliche Option wird BSC genannt (17).

Diese Empfehlungen werden durch weitere internationale Leitlinien (siehe Tabelle 3-1) gestützt (17, 25-27). Diesen zufolge stellen für das geplante AWG von Enfortumab Vedotin unter anderem die Wirkstoffe Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin Optionen in der Therapieentscheidung des Arztes dar.

Tabelle 3-1: Empfehlungen aus Leitlinien für das spezifische Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin (Patienten, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben)

Leitlinie	Empfehlung für das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin
S3-Leitlinie der AWMF, März 2020, Version 2.0 (18)	<p>Die deutsche S3-Leitlinie gibt basierend auf der aktuellen Evidenzlage keine eindeutige Empfehlung für Patienten, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Patienten nach einer Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie und gleichzeitiger Kontraindikation gegen PD-(L)1-Inhibitoren, sollten in der Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin (Empfehlungsgrad: B, Evidenzlevel: 1++) erhalten.</p> <p>Taxane werden ebenfalls nach einer Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie und einer Kontraindikation gegen PD-(L)1-Inhibitoren als Therapieoption genannt, ggf. auch in Kombination mit Gemcitabin, wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten war (Empfehlungsgrad: 0, Evidenzlevel: 1+). Darüber hinaus können Patienten zur Zweitlinienbehandlung eine Mono- oder Kombinationschemotherapie, u. a. mit Taxanen, nach einer Progression unter den PD-(L)1-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie als Behandlungsmöglichkeit erhalten (Expertenkonsens).</p> <p>Patienten, die ein therapiefreies Intervall von mindestens 6 Monaten nach platinhaltiger Primärtherapie und guter Verträglichkeit sowie eine Kontraindikation gegen PD-(L)1-Inhibitoren aufweisen, können auch für eine platinhaltige Re-Therapie infrage kommen (Expertenkonsens).</p>

Leitlinie	Empfehlung für das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin
	<pre> graph TD Start(()) --> Q1{ } Q1 -- nein --> P1[Platin-basierte Kombinationsbehandlung Alternativ Studienteilnahme] Q1 -- ja --> I1[Immuntherapie Atezolizumab oder Pembrolizumab PD-L1 positiver Status Alternativ Studienteilnahme] P1 --> ZL[Zweitlinientherapie] I1 --> ZL ZL -- ungeeignet --> BSC[Best supportive care] ZL -- geeignet --> Q2{Kontraindikation für Therapie mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren?} Q2 -- ja --> C1[Chemotherapie Alternativ Studienteilnahme] Q2 -- nein --> I2[Immuntherapie Pembrolizumab Alternativ: Atezolizumab oder Nivolumab Alternativ Studienteilnahme Avelumab und Durvalumab bislang nicht durch die EMA zugelassen] C1 --> Q3{Eignung für Kombinations-Chemotherapie?} Q3 -- ja --> Q4{Lange anhaltendes Ansprechen und gute Verträglichkeit von Cisplatin / Gemcitabin?} Q3 -- nein --> C2[Chemotherapie Vinflunin Alternativ: Taxane] Q4 -- ja --> R[Reexposition Cisplatin/ Gemcitabin] Q4 -- nein --> T[Taxan-basierte Kombinations-Chemotherapie] </pre>
<p>Onkopedia-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom (Stand: 03/2019) (17)</p>	<p>Nach einem Rezidiv, Refraktärität, Progress oder Unverträglichkeit einer Zweitlinien-PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung wird im AWG von Enfortumab Vedotin eine Monochemotherapie (Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel), eine Chemotherapie wie in der Erstlinie (Cisplatin + Gemcitabin oder Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin [MVAC]) oder BSC empfohlen.</p>

Leitlinie	Empfehlung für das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin
	<div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Stadium IV] --> B[für Cisplatin geeignet] A --> C[für Cisplatin nicht geeignet] B --> D[Cisplatin + Gemcitabin GC] B --> E[Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin MVAC] D -- oder --> E E --> F[Rezidiv1, Refraktärität, Progress, Unverträglichkeit] C --> G[Carboplatinhaltige Chemotherapie] C -- oder --> H[Monochemotherapie3] G -- oder --> H H --> I[PD1/PD-L1 Inhibitor5] I -- oder --> J[BSC4] F --> K[PD1/PD-L1 Inhibitor2] K --> L[Rezidiv, Refraktärität, Progress, Unverträglichkeit] L --> M[Monochemotherapie3] M -- oder --> N[Chemotherapie wie Erstlinie1] N -- oder --> O[BSC4] </pre> </div> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; GC: Cisplatin + Gemcitabin; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; PD-1: <i>Programmed cell death-1</i>; PD-L1: <i>Programmed cell death ligand-1</i></p> <p>1 Bei einer Remissionsdauer >6 Monate ist auch eine Wiederholung der Erstlinientherapie möglich, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit</p> <p>2 Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab</p> <p>3 Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel</p> <p>4 Best-Supportive-Care</p> <p>5 Pembrolizumab CPS $\geq 10\%$, Atezolizumab PD-L1 $\geq 5\%$</p>
<p>EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (Stand: 2022) (25)</p>	<p>Nach einer Behandlung mit einer platinhaltigen Therapie und einem PD-(L)1-Inhibitor soll eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin als Monotherapie erfolgen (Empfehlungsstärke: stark). Weiterhin wird eine Behandlung innerhalb klinischer Studien, z. B. mit dem neuartigen Antikörper-Wirkstoffkonjugat (Sacituzumab Govitecan) oder bei Patienten mit Fibroblast growth factor receptor (FGFR)3-Veränderungen eine Therapie mit FGFR-Tyrosinkinase Inhibitoren, empfohlen (Empfehlungsstärke: stark). Weitere Möglichkeiten umfassen eine Behandlung mit einer Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin). Bei genetischen Veränderungen des FGFR2/3 ist der potenzielle Einsatz von Erdafitinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen Progress nach einer platinhaltigen Chemotherapie aufweisen (einschließlich innerhalb von 12 Monaten nach neoadjuvanter oder adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie), überprüft werden (Empfehlungsstärke: schwach).</p>

Leitlinie	Empfehlung für das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin			
	<div style="text-align: center; border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> LATER-LINE THERAPY </div> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <i>FGFR3</i> mutation pre-treated with platinum-based chemotherapy ± prior IO </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> erdafitinib (FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div> </td> <td style="width: 33%; border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> pre-treated with platinum-based chemotherapy and IO </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> enfortumab vedotin (EMA/FDA) sacituzumab govitecan (FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div> </td> <td style="width: 33%; border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> cisplatin/platinum-ineligible and pre-treated with ≥ 1 line </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> enfortumab vedotin (EMA/FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div> </td> </tr> </table> <p>Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; IO: Immuntherapie; UC: Urothelkarzinom</p>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <i>FGFR3</i> mutation pre-treated with platinum-based chemotherapy ± prior IO </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> erdafitinib (FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> pre-treated with platinum-based chemotherapy and IO </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> enfortumab vedotin (EMA/FDA) sacituzumab govitecan (FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> cisplatin/platinum-ineligible and pre-treated with ≥ 1 line </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> enfortumab vedotin (EMA/FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div>
<div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <i>FGFR3</i> mutation pre-treated with platinum-based chemotherapy ± prior IO </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> erdafitinib (FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> pre-treated with platinum-based chemotherapy and IO </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> enfortumab vedotin (EMA/FDA) sacituzumab govitecan (FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #e1eef6; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> cisplatin/platinum-ineligible and pre-treated with ≥ 1 line </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> enfortumab vedotin (EMA/FDA) Chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine) Trials </div>		
<p>Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-up (Stand: 11/2021) (27)</p>	<p>Nach einer Krankheitsprogression unter platinhaltiger Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitoren wird Enfortumab Vedotin als Standardbehandlung empfohlen [I, A]. Erdafitinib ist mit einem schwächeren Evidenzgrad eine Alternative bei Patienten mit FGFR-Veränderungen [III, B]. Beide Regime waren zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch nicht von der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) zugelassen. Weiterhin kann eine Chemotherapie anstatt <i>Best Supportive Care</i> indiziert sein [IV, B], wenn dies klinisch angemessen ist. Eine Taxan- oder Vinflunin-Monotherapie kommt als Chemotherapie in Betracht [IV, C].</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> </div> <p>Abkürzungen: ChT: Chemotherapie (mit Taxanen / Vinflunin); MCBS: <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>; PD-L1: <i>Programmed cell death ligand-1</i></p>			

Leitlinie	Empfehlung für das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin
NCCN Clinical Practice Guideline – Bladder Cancer Version 6.2021 (Stand: 06.12.2021) (26)	Als systemische Folgetherapie empfiehlt die Leitlinie für Patienten, die bereits eine platinhaltige Therapie und PD-(L)1-Inhibitoren erhalten haben, die Teilnahme an klinischen Studien mit neuen Wirkstoffen. Das bevorzugte Therapieschema ist Enfortumab Vedotin oder Erdafitinib (nur für Patienten mit suszeptiblen FGFR3- oder FGFR2-Genveränderungen). Zu den weiteren empfohlenen Therapieregimen gehören Gemcitabin, eine Monotherapie mit den Taxanen (Paclitaxel oder Docetaxel), Ifosfamid in Kombination mit Doxorubicin und Gemcitabin, Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel oder Cisplatin, DDMVAC oder das in Europa aktuell nicht zugelassene Sacituzumab Govitecan.
Abkürzungen: DDMVAC: Dose-dense Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin; EMA: <i>European Medicines Agency</i> ; ESMO: European Society for Medical Oncology; FGFR: Fibroblast growth factor receptor; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PD-1: Programmed Death Receptor-1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PFS: Progressionsfreies Überleben	

Aus den Empfehlungen in den Leitlinien, lassen sich für das AWG von Enfortumab Vedotin folgende Therapieempfehlungen ableiten:

- Mono- und Kombinationschemotherapien auf Basis von Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel
 - Monotherapien: u. a. Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Carboplatin
 - Kombinationstherapien: u. a. Cisplatin + Gemcitabin, MVAC (Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin), Paclitaxel + Gemcitabin, Docetaxel + Gemcitabin
- Weitere Empfehlungen: *Best Supportive Care* und Teilnahme an klinischen Studien

Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis (Kriterium 4) für das geplante AWG von Enfortumab Vedotin sollte der Arzt all die oben genannten Substanzen bzw. Therapien für die Behandlung von Patienten, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, in Betracht ziehen, um eine bestmögliche Therapieentscheidung treffen zu können.

Zwischenfazit zu den Kriterien 1 bis 4 zur Herleitung der ZVT nach 5. Kapitel § 6 G-BA-VerfO

Zusammengefasst ergibt sich aus der Sicht von Astellas aus den hergeleiteten Kriterien 1–4 folgendes für die ZVT gemäß Verfahrensordnung:

- Es sind keine Wirkstoffe spezifisch für Patienten, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, zugelassen – dies unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf im AWG von Enfortumab Vedotin. Es liegen lediglich Zulassungen für das breitere AWG des (nach Vortherapie rezidiviertem) lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC vor. Folglich kann das Kriterium 1 nur eine untergeordnete Rolle bei der Festlegung der ZVT spielen.
- Kriterium 2 ist aufgrund fehlender standardmäßig angewandter nicht-medikamentöser Behandlungen für die Festlegung der ZVT nicht relevant.
- Die in Kriterium 1 festgestellten fehlenden spezifischen Zulassungen für das AWG spiegeln sich auch in Kriterium 3 wider: es liegen keine relevanten Beschlüsse des G-BA im AWG vor. Das Kriterium 3 besitzt demnach keinen Einfluss auf die Herleitung der ZVT gemäß Verfahrensordnung.
- Somit ist Kriterium 4 (allgemeiner Stand der medizinischen Erkenntnisse) im vorliegendem AWG von besonderer Relevanz und nimmt für die Festlegung der ZVT eine übergeordnete Rolle ein.

Aufgrund der fehlenden spezifischen Zulassungen für die nahezu austherapierten Patienten in später Therapielinie sowie keiner klar definierten bzw. präferierten Therapieoption in den Leitlinien, ist im AWG von Enfortumab Vedotin eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der vorhandenen Therapieoptionen (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel und BSC) als zweckmäßig anzusehen.

Innerhalb der Phase-III-Zulassungsstudie zu Enfortumab Vedotin kann unter Zugrundelegung des Kontrollarmes der Zusatznutzen gegenüber den Wirkstoffen Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin (Auswahl für einen Wirkstoff erfolgte in der Studie EV-301 gemäß Entscheidung durch den Prüfarzt) aus dem Korb an zweckmäßigen Vergleichstherapien adressiert werden. Um den Stellenwert der Taxane, zusätzlich zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (Kriterium 4), zu unterstreichen, werden im Folgenden zwei weitere Aspekte zur Behandlungsrealität dargelegt, welche auch gemäß VerfO bei der ZVT Berücksichtigung finden sollen (7):

- Betrachtung der Versorgungsrealität bzw. der praktischen Anwendung der Taxane in Deutschland
- Prüfung der Gleichwertigkeit der Taxane und Vinflunin, da keine direkt vergleichende Endpunktstudien im AWG zur Verfügung stehen

Somit ergibt sich aus Sicht von Astellas folgende ZVT: *eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und BSC.*

Praktische Anwendung der taxanhaltigen Chemotherapien (Paclitaxel / Docetaxel) in Deutschland

Neben den Kriterien 1–4 zur Herleitung der ZVT sind unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung weiterhin vorzugsweise Therapien miteinzubeziehen, welche sich u. a. in der praktischen Anwendung bewährt haben (7). Dieser Teilaspekt zur Herleitung der ZVT ist aufgrund der besonderen Therapiesituation im vorliegenden AWG von besonderer Relevanz.

Die Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) nehmen im AWG von Enfortumab Vedotin nach vorheriger Behandlung mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie einen hohen Stellenwert in der Versorgung ein. Dies belegen retrospektive Auswertungen von Patientenakten in Deutschland im Rahmen der durchgeführten EVOLVE-Studie.

Das primäre Ziel der Studie EVOLVE lag in der Ermittlung epidemiologischer Daten (u. a. Inzidenz, Prävalenz) sowie von Behandlungsalgorithmen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des UC in Deutschland. Die Durchführung der Studie erfolgte in zwei Schritten. In einem ersten Schritt wurde die Inzidenz/Prävalenz im Stadium IV nach platinhaltiger und PD-(L)1-Vorbehandlung ermittelt und eine repräsentative Stichprobe an deutschen Zentren (Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser und niedergelassene Praxen von Onkologen bzw. Urologen) ausgewählt. In einem zweiten Schritt wurden, zur Bestimmung der Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin, Patientenakten von insgesamt 501 Patienten aus 59 Zentren in Deutschland retrospektiv ausgewertet. Es wurden innerhalb der Zentren alle lokal fortgeschrittenen und metastasierten UC-Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen dem 01. Juli 2020 und 31. Dezember 2020 behandelt wurden (weitere Informationen zur Methodik können der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) entnommen werden (28)) (29).

Enfortumab Vedotin ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC nach platinhaltiger Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung indiziert. Das AWG von Enfortumab Vedotin umfasst demnach in Abhängigkeit der platinhaltigen Vortherapie Patienten in der Zweit- als auch in der Drittlinie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums (1). Die retrospektive Auswertung der Patientenakten hinsichtlich des Erhalts systemischer Therapien im AWG von Enfortumab Vedotin ergab, dass im Rahmen der Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadiums bereits 20 % der Patienten eine Paclitaxel-Monotherapie, kein Patient eine Docetaxel-Monotherapie sowie 4 % Vinflunin erhielten. In der Drittlinie wiesen die taxanhaltigen Chemotherapien sogar einen Anteil von 43 % (39 % Paclitaxel, 4 % Docetaxel) an allen verabreichten systemischen Therapien auf, welcher damit annähernd vergleichbar zum Anteil einer Vinflunin-Monotherapie mit 39 % war (siehe Tabelle 3-2). Andere in der ZVT aufgeführte

Vergleichstherapien (z.B. Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin) wurden auf Basis der EVOLVE-Studie nur selten eingesetzt (29).

Tabelle 3-2: Praktische Anwendung der Chemotherapien Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin im AWG von Enfortumab Vedotin

Wirkstoff	Behandlungsanteil nach Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor		
	Zweitlinie im Anwendungsgebiet	Drittlinie im Anwendungsgebiet	Gesamt (Zweit- und Drittlinie im Anwendungsgebiet)
Paclitaxel	20 %	39 %	30 %
Docetaxel	0 %	4 %	2 %
Vinflunin	4 %	39 %	22 %

Quelle: (28)

Retrospektive Auswertung der dokumentierten Therapieverläufe von 49 Patienten im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin nach Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.

Die Ergebnisse der EVOLVE-Studie zeigen, dass die Taxane einen hohen Stellenwert für die Versorgung von Patienten mit einem metastasierten UC in der Zweit- und Drittlinie in Deutschland einnehmen. Dies verdeutlicht, dass die Versorgung der Patienten nach Maßgabe des Arztes und in Einklang mit den Empfehlungen in den LL erfolgt.

Prüfung der Gleichwertigkeit der taxanhaltigen Chemotherapien (Paclitaxel / Docetaxel) und Vinflunin

Im Folgenden wird die Gleichwertigkeit der Taxane und Vinflunin überprüft, um für das Fehlen von Endpunktstudien zu kompensieren und die gleichermaßen für die Taxane gültige Zweckmäßigkeit als Vergleichstherapie zu belegen. Grundlage für diesen Nachweis bildet die analytische Prüfung von Unterschieden zwischen den Taxanen und Vinflunin hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf das Gesamtüberleben basierend auf den verfügbaren klinischen Daten:

- Qualitativer Vergleich des medianen Gesamtüberlebens (basierend auf den Daten der EV-301 Studie; 2. Datenschnitt)
- Prüfung, ob homogene Effektschätzer für das Gesamtüberleben in der Vinflunin-Teilpopulation und der Taxan-Teilpopulation vorliegen (basierend auf den Daten der EV-301-Studie; 2. Datenschnitt)
- Prüfung eines nicht statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Taxanen und Vinflunin im Rahmen einer Netzwerk-

Metaanalyse (basierend auf den Daten der Studien EV-301 [2. Datenschnitt], KEYNOTE-045 und IMvigor211).

Ähnlich ausgeprägtes medianes Gesamtüberleben

In der Zulassungsstudie EV-301 zu Enfortumab Vedotin zeigt sich innerhalb des Kontrollarms ein ähnlich ausgeprägtes medianes Gesamtüberleben unter der Behandlung mit Paclitaxel (9,23 Monate (95 %-KI [8,15; 11,56])), Docetaxel (8,44 Monate (95 %-KI [7,52; 10,58])) und Vinflunin (9,46 Monate (95 %-KI [7,85; 13,11])) (30).

Basierend auf dem ähnlich ausgeprägten medianen Gesamtüberleben sind die Taxane und Vinflunin als gleichwertig zu beurteilen.

Homogene Effektschätzer für das Gesamtüberleben in der Vinflunin-Teilpopulation und der Taxan-Teilpopulation

Zur Überprüfung der Gleichwertigkeit wurde auf Basis des Kontrollarms der Studie EV-301, bestehend aus den Taxanen (Paclitaxel und Docetaxel) und Vinflunin, die Studienpopulation in die Vinflunin-Teilpopulation und die Taxan-Teilpopulation differenziert. Anhand der Effektschätzer in der Vinflunin-Teilpopulation (HR: 0,745) und der Taxan-Teilpopulation (HR: 0,734) im Vergleich zu Enfortumab Vedotin innerhalb der Studie EV-301 konnte auf einem weiteren Weg von der Gleichwertigkeit der Taxane und von Vinflunin ausgegangen werden (31).

Für die Teilpopulationen ergibt sich keine qualitative Interaktion ($p = 0,9779$) und auch die Effektschätzung in der Vinflunin-Teilpopulation ist nicht zu unpräzise im Vergleich zur Taxan-Teilpopulation (31).

Die Effektschätzer zu den Teilpopulationen der Taxane und Vinflunin sind somit hinreichend homogen. Folglich können die Chemotherapien Vinflunin sowie Taxane als gleichwertig angesehen werden.

Nicht signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Taxanen und Vinflunin im Rahmen einer Netzwerk-Meta-Analyse (NMA)

Die Gleichwertigkeit der Taxane im Vergleich zu Vinflunin kann auch anhand einer durchgeführten NMA auf Basis eines frequentistischen Ansatzes belegt werden. In dieser wurden neben der zulassungsbegründeten Studie EV-301 zu Enfortumab Vedotin die Studien KEYNOTE-045 (Pembrolizumab vs. Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin) und IMvigor211 (Atezolizumab vs. Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin) einbezogen. Das resultierende Netzwerk ist in Abbildung 1 dargestellt und beinhaltet für den Vergleich der Taxane und Vinflunin ausschließlich indirekte Evidenz aus den zuvor genannten Studien. Die in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten sind in Bezug auf ihre demographischen Charakteristika als hinreichend homogen für eine Betrachtung innerhalb der NMA zu beurteilen (32-35).

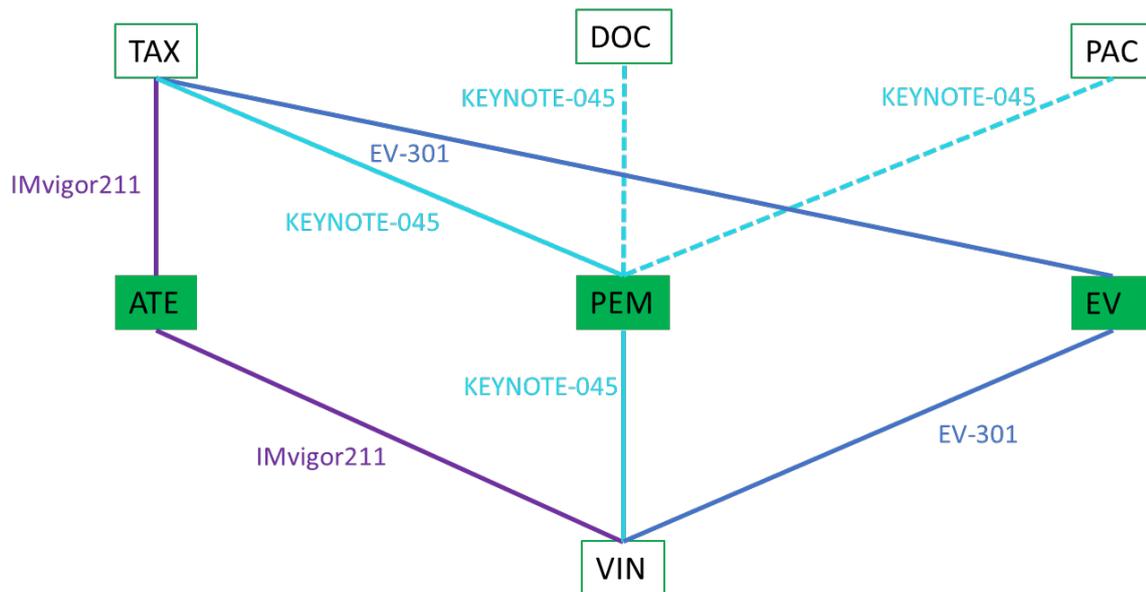


Abbildung 1: Netzwerk des indirekten Vergleichs zwischen den Taxanen und Vinflunin

Quelle: eigene Darstellung

Abkürzungen: ATE: Atezolizumab; EV: Enfortumab Vedotin; DOC: Docetaxel; PAC: Paclitaxel; PEM: Pembrolizumab; TAX: Taxane; VIN: Vinflunin

Nicht gestrichelte Linie: Vergleich geht direkt in die NMA ein.

Gestrichelte Linie: Vergleiche werden benötigt, um den Vergleich PEM vs. TAX zu berechnen

Der Gesamteffekt zwischen den Taxanen und Vinflunin wurde durch Pooling der jeweiligen ermittelten Effektschätzer aus den Einzelstudien gebildet. So zeigte sich anhand der Meta-Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens auf Basis des HR von 1,05 (95 %-KI [0,84; 1,30]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Taxanen und Vinflunin. Die Taxane sind demnach Vinflunin nicht unterlegen und damit als gleichwertig zu betrachten (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ auf Basis der NMA zwischen den Taxanen vs. Vinflunin

Studie	Vergleich	HR [95 %-KI]
Berichtete Effektschätzer der eingeschlossenen Studien der NMA		
EV-301	Enfortumab Vedotin vs. Vinflunin	0,75 [0,51; 1,09]
	Enfortumab Vedotin vs. Taxane	0,73 [0,59; 0,91]
KEYNOTE-045	Pembrolizumab vs. Vinflunin	0,60 [0,41; 0,87]
	Pembrolizumab vs. Docetaxel	0,77 [0,52; 1,12]
	Pembrolizumab vs. Paclitaxel	0,83 [0,57; 1,21]
	Pembrolizumab vs. Taxane (berechnet)	0,80 [0,61; 1,05]
IMvigor211	Atezolizumab vs. Vinflunin	0,92 [0,75; 1,13]
	Atezolizumab vs. Taxane	0,75 [0,60; 0,94]
Berechnete indirekte Evidenz zwischen den Taxanen vs. Vinflunin		
EV-301	Taxane vs. Vinflunin	1,01 [0,66; 1,57]
KEYNOTE-045	Taxane vs. Vinflunin	0,75 [0,47; 1,19]
IMvigor211	Taxane vs. Vinflunin	1,23 [0,91; 1,66]
Meta-Analyse	Taxane vs. Vinflunin	1,05 [0,84; 1,30]
Quelle: (36)		
Abkürzungen: HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; NMA: Netzwerk-Meta-Analyse; SE: Standardfehler		

Zusammenfassung der geprüften Gleichwertigkeit der taxanhaltigen Chemotherapien (Paclitaxel / Docetaxel) und Vinflunin

Die Gleichwertigkeit der Taxane und Vinflunin zeigt sich anhand:

- eines ähnlich ausgeprägten medianen Gesamtüberlebens
- homogener Effektschätzer für das Gesamtüberleben in der Vinflunin-Teilpopulation und der Taxan-Teilpopulation
- eines nicht statistisch signifikanten Unterschieds im Gesamtüberleben zwischen den Taxanen und Vinflunin im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse

Diese Gleichwertigkeit bestätigt sich auch in dem publizierten systematischen Review / Meta-Analyse von Raggi et al. aus dem Jahr 2016– in der Schlussfolgerung zeigte sich, dass die Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) und Vinflunin außerhalb von klinischen Studien als gleichwertige Optionen zu werten sind („*As single agents, the efficacy was clearly overlapping to that of other regimens, and this is an indirect evidence corroborating the use of either taxanes or vinflunine as equally active single agents in clinical practice*“) (37). Weiterhin wird die Gleichwertigkeit auch durch die vergleichbaren Ansprechraten der Taxane (Paclitaxel [9,5 %]

und Docetaxel [13,3 %]) und Vinflunin [8,6 %] auf Basis der einarmigen Studien nach platinhaltiger Vorbehandlung bestätigt (38-40).

Abschließende Beurteilung

Zusammenfassend ist aus Sicht von Astellas die ZVT von Enfortumab Vedotin im vorliegenden AWG *eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung aller verfügbaren Chemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Best Supportive Care.*

Aufgrund der fehlenden spezifischen Zulassungen für die nahezu austherapierten Patienten in später Therapielinie ist im AWG von Enfortumab Vedotin eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, die auf den Empfehlungen in Leitlinien basiert, als zweckmäßig anzusehen. Insbesondere in dieser speziellen Therapiesituation obliegt dem Arzt eine individuelle Therapieentscheidung, die nicht nur zugelassene Substanzen wie Vinflunin, sondern auch die von den Leitlinien empfohlenen und in der Versorgung eingesetzten Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) einschließen sollte. Dies kann zusammenfassend wie folgt begründet werden:

- die Kriterien 1–3 nehmen bei der Herleitung der ZVT im zugrundeliegenden AWG aufgrund der nachfolgend aufgeführten Aspekte eine untergeordnete Rolle ein:
 - es sind keine Wirkstoffe spezifisch für das AWG nach platinbasierter- und PD-(L)1-Inhibitor-Vorbehandlung zugelassen (Kriterium 1)
 - es stehen keine nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung (Kriterium 2)
 - es liegen keine relevanten Beschlüsse des G-BA im AWG vor (Kriterium 3)
- das Kriterium 4 (allgemeiner Stand der medizinischen Erkenntnisse) ist unter Berücksichtigung der besonderen Therapiesituation im AWG von besonderer Relevanz und stärker zu gewichten
 - In der S3-Leitlinie gibt es für Patienten, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, keine konkreten Empfehlungen. Für Patienten nach platinhaltiger Vortherapie mit einer Kontraindikation für PD-(L)1-Inhibitoren wird eine Behandlung mit Vinflunin oder mit Taxanen genannt.
 - Auch die DGHO-Leitlinie sowie weiteren internationalen Leitlinien weisen den Taxanen neben Vinflunin eine wichtige Rolle zu.
 - Demnach sollte der Arzt für die Behandlung von Patienten im AWG alle in den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen Substanzen in Betracht ziehen, um eine bestmögliche Therapieentscheidung individuell für jeden Patienten treffen zu können.

- Gemäß Verfahrensordnung sollen neben Kriterium 4 Wirkstoffe einbezogen werden, für welche vorzugsweise Endpunktstudien vorliegen, sich in der praktischen Anwendung bewährt haben und demnach die Versorgungssituation abbilden
 - Der Einsatz der Taxane (32 % im AWG von Enfortumab Vedotin) zeigt, dass diese eine wichtige Rolle in der Versorgung von Patienten mit mUC in Deutschland einnehmen.
 - Der Anteil an Vinflunin in der Versorgung (22 % im AWG von Enfortumab Vedotin) ist nicht höher als der Anteil der Taxane.
- Taxane und Vinflunin können hinsichtlich ihrer Effektivität als gleichwertig betrachtet werden
 - Taxane und Vinflunin zeigen vergleichbare mediane Überlebenszeiten, homogene Effektschätzer und keine qualitative Interaktion gemäß der Studie EV-301
 - Taxane sind Vinflunin anhand der durchgeführten NMA nicht unterlegen und folglich als gleichwertig anzusehen.

Eine Nichtberücksichtigung der Taxane aufgrund des Zulassungsstatus ist somit nicht sachgerecht, da diese die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufig eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Insbesondere bei den nahezu austherapierten Patienten in diesem kritischen Erkrankungsstadium, für die es keinen Therapiestandard mehr gibt, kann der Zulassungsstatus nur eine untergeordnete Rolle spielen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der ZVT wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom 08. März 2018 (Beratungsanforderung 2017-B-203) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, die Information über eine Änderung der ZVT zur Beratungsanforderung 2021-B-053-z (2017-B-302) seitens des G-BA sowie der Beratungsanforderung von Astellas vom 17. Juni 2021 einschließlich der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom 31. August 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-203) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV herangezogen (2, 3, 41, 4).

Neben Versorgungsdaten aus der Studie EVOLVE (28) sowie klinischen Studiendaten (32-34), fanden weiterhin Fachinformationen (8-15) und aktuelle Leitlinien (17, 27, 18, 25) in der Indikation des mUC Berücksichtigung.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-302. Enfortumab Vedotin. Stand: 09.05.2018. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2021-B-053-z (2017-B-302). Enfortumab Vedotin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. Stand: 15.03.2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-203. Enfortumab Vedotin zur Behandlung des Urothelkarzinoms. Stand: 16.11.2021. 2021.
5. PharmNet.Bund. Veröffentlichte Lieferengpassmeldungen. [online]. Stand: 16.05.2022. URL: <https://anwendungen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml> [Zugriff: 16.05.2022]. 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-203. Enfortumab Vedotin zur Behandlung des Urothelkarzinoms. Stand: 21.09.2021. 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 09.12.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf [Zugriff: 14.01.2022]. 2021.
8. AqVida GmbH. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2018.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
10. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2020.

11. Merck Sharp & Dohme B. V. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
12. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
13. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg/1.200 mg: Fachinformation [online]. Stand: 02.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
14. Pierre Fabre Medicament. Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
15. Accord Healthcare B.V. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2021.
16. Merck Europe B.V. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
17. de Wit, M., Bauernhofer, T., Bokemeyer, C., Grimm, M.-C., Hoffmann, W. et al. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 20.04.2021]. 2019.
18. Retz, M., Gschwend, J. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 – März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL [online]. Stand: 01.03.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf [Zugriff: 19.04.2021]. 2020.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf [Zugriff: 24.09.2021]. 2018.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3256/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_BAnz.pdf [Zugriff: 24.09.2021]. 2018.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 20.06.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3811/2019-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-424_BAnz.pdf [Zugriff: 26.07.2021]. 2019.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 20.06.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3810/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf [Zugriff: 26.07.2021]. 2019.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 21.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf [Zugriff: 20.01.2022]. 2017.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom). [online]. Stand: 19.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4981/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_BAnz.pdf [Zugriff: 10.01.2022]. 2021.
25. Witjes, J. A., Bruins, H. M., Carrión, A., Cathomas, R., Compérat, E. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> [Zugriff: 10.03.2022]. 2022.
26. Flaig, T. W., Spiess, P. E., Agarwal, N., Bangs, R., Boorjian, S. A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 6.2021 – December 6, 2021 [online]. Stand: 06.12.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [Zugriff: 17.01.2022]. 2021.
27. Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R. et al. BLADDER CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP. Annals of Oncology 2021.
28. OncologyInformationService (O.I.s). STROSA-Bericht: Analyse zur Bestimmung von Anzahl der behandelten erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV. Stand: 16.11.2021. 2021.

29. Astellas Pharma Europe Ltd. Non-Interventional Final Study Report - EVOLVE Germany: Real world evidence to demonstrate incidence / prevalence, demographic and clinical characteristics and clinical management associated with Urothelial Cancer Stage IV patients in Germany Stand: 20.09.2021. 2021.
30. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität auf Basis der Studienpopulation (FAS) – 2. Datenschnitt vom 30.07.2021. Stand: 06.12.2021. 2021.
31. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Anhebungsregel. Stand: 16.12.2021. 2021.
32. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4B [online]. Stand: 06.09.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2072/2017-09-06_Modul4B_Pembrolizumab.pdf [Zugriff: 04.05.2021]. 2017.
33. Powles, T., Duran, I., van der Heijden, M. S., Loriot, Y., Vogelzang, N. J. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10122): 748-757.
34. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2021; 384(12): 1125-1135.
35. Astellas. POST HOC STATISTICAL ANALYSIS PLAN. Version 1.0. A Network Meta Analysis (NMA) of Enfortumab Vedotin, Taxanes and Vinflunine for Overall Survival in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. Stand: 09.07.2021. 2021.
36. Astellas Pharma. Fixed Effects Network Meta-Analysis of Overall Survival: Docetaxel/Paclitaxel vs. Vinflunine. Stand: 19.01.2022. 2022.
37. Raggi, D., Miceli, R., Sonpavde, G., Giannatempo, P., Mariani, L. et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2016; 27(1): 49-61.
38. Sideris, S., Aoun, F., Zanaty, M., Martinez, N. C., Latifyan, S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. *Molecular and Clinical Oncology* 2016; 4(6): 1063-1067.
39. McCaffrey, J. A., Hilton, S., Mazumdar, M., Sadan, S., Kelly, W. K. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(5): 1853-1857.
40. Bellmunt, J., Fougeray, R., Rosenberg, J. E., von der Maase, H., Schutz, F. A. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2013; 24(6): 1466-1472.

41. Astellas Pharma GmbH. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung zu Enfortumab Vedotin. Stand: 17.06.2021. 2021.

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.

Der Wirkstoff Enfortumab Vedotin (PADCEV™) ist als Monotherapie indiziert 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 (1).

Definition

Definition des Urothelkarzinoms

Das UC entsteht aus den Zellen des Urothels, welche das gesamte harnableitende Hohlsystem auskleiden. Unter dem Begriff Urothelkarzinom werden maligne Erkrankungen der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Harnröhre zusammengefasst (2-4). Da das UC aus Transitionalzellen (Zellen des Übergangsepithels) besteht, wird die Bezeichnung Transitionalzellkarzinom (*transitional cell carcinoma*) synonym verwendet (5).

Mittels der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM) wird entsprechend des Entstehungsortes das UC als bösartige Neubildung des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), der Harnblase (C67) oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68.0) kodiert (6). Auch wenn dem UC verschiedene Lokalisationen zugrunde liegen, so entstehen dennoch mehr als 90–95 % der Harnblasentumore im Urothel (2, 3). Nicht selten kommt das UC gleichzeitig an unterschiedlichen Lokalisationen der Harnblase und ableitenden Harnwege vor (7).

Definition des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC

Das UC wird durch das Ausmaß der Invasion charakterisiert und lässt sich in das nicht-muskelinvasive (oberflächliches Wachstum der Krebszellen), das muskelinvasive (Krebszellen wachsen in die Muskelschicht ein) und das lokal fortgeschrittene und metastasierte Harnblasenkarzinom (Infiltrierung der Krebszellen in umliegende Gewebe und Organe) differenzieren. Die Metastasierung erfolgt nach Überschreiten der Basalmembran zuerst lymphatisch (Lymphsystem) und nachfolgend hämatogen (Blutsystem) u. a. in die Leber, Lunge, Knochen, Bauchfell oder Gehirn (8, 2, 9, 10). Die Patienten im zugrundeliegenden AWG von Enfortumab Vedotin befinden sich bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium, in welchem der Tumor bereits tief in die Muskelschicht eingedrungen ist, die Basalmembran durchbrochen hat und in umliegende Gewebe und Organe infiltriert ist. Kurative Behandlungsansätze, wie z. B. eine operative Entfernung des Tumors, stehen nicht mehr zur Verfügung, sodass die Patienten nur noch palliativ behandelt werden können. Die Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und metastasierten Krankheitsstadium bilden gemeinsam das *Union for International Cancer Control* (UICC) Stadium IV ab (siehe Unterabschnitt „Klassifizierung und Histologie“).

Häufigkeit des UC sowie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums

An einem Harnblasenkarzinom (C67) erkrankten im Jahr 2018 gemäß Robert Koch-Institut (RKI) 18.270 Patienten (7). Hinzu kommen etwa 12.770 Patienten mit in situ-Tumoren und Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens (D09.0 und D41.4). Letztere werden zwar gemäß der ICD-10-Kodierung nicht als bösartige Tumore erfasst, allerdings erweisen sich die schlecht differenzierten Tumore dieser Erkrankungsformen als klinisch relevant, da sie ein erhöhtes Risiko für eine Krankheitsprogression und das Auftreten eines Rezidivs aufweisen (7). Das Harnblasenkarzinom zählt bei Männern zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen (vierthäufigste Tumorlokalisation) in Deutschland (7). Bei Frauen tritt das Harnblasenkarzinom im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen etwas seltener auf (Position 12 der neuauftretenden Tumore). Hingegen wird das UC bei Frauen eher in einem späteren Stadium diagnostiziert, was infolgedessen zu geringeren Überlebensraten als bei Männern führt (7, 11). Das mittlere Erkrankungsalter betrug im Jahr 2018 für Frauen 76 Jahre und für Männer 75 Jahre (7). Damit handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Alters (siehe Abschnitt 3.2.2).

Basierend auf der Aggressivität des UC entwickeln viele Patienten mit einem diagnostizierten nicht-invasiven oder invasiven UC ein metastasiertes Stadium im Verlauf ihrer Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.1: Krankheitsverlauf und Prognose) Bei 10–15 % der Patienten liegt bereits bei der Diagnose ein metastasiertes UC vor (11).

Pathogenese

Grundsätzlich können sich Harnblasenkarzinome auf zwei unterschiedlichen Wegen entwickeln, den nicht-muskelinvasiven Tumoren (*Non-muscle Invasive Bladder Cancer*, NMIBC) mit papillärer Histologie und geringerem Malignitätspotential sowie den muskelinvasiven Tumoren (*Muscle Invasive Bladder Cancer*, MIBC) mit erhöhtem Risiko zur Metastasierung.

Die papilläre nicht-muskelinvasive Tumorentstehung in Richtung des Blasenlumens steht mit genetischen Alterationen in Zusammenhang und ist überwiegend durch aktivierende Varianten im *FGFR3*- und *HRAS*-Gen charakterisiert. Diese führen zu einer Aktivierung des RAS / MEK / ERK-Signalweges.

Muskelinvasive Tumore entstehen vorwiegend aus schweren Dysplasien oder aus einem *Carcinoma in situ*. In der Molekulargenetik finden sich meist inaktivierende Mutationen in den Tumorsuppressorgenen TP53, RB1 oder PTEN. Bei nicht-muskelinvasiven und muskelinvasiven Urothelkarzinomen können weiterhin Mutationen in PI3K, TSC1, PTCH, CDKN2A und DBC1 nachgewiesen werden. Dem Immunsystem kommt bezüglich der Pro- und Anti-Tumoreffekte in den Pathomechanismen des UC eine bedeutete Rolle zu (12-14).

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für ein UC umfassen, neben dem Anstieg der Häufigkeit mit dem Alter und dem häufigeren Vorkommen bei Männern, vorwiegend das aktive und passive Rauchen (Risikofaktor in 50 % bei Männern und 23 % bei Frauen mit einem UC) (7, 15, 2). Auch wenn chemische Stoffe, wie aromatische Amine, Cyclophosphamid, Phenazetin, Arsen und Aristolochiasäure im europäischen Raum mittlerweile kaum bis gar nicht mehr zum Einsatz kommen, beeinflusst das Arbeiten mit diesen Substanzen in der Vergangenheit die Entstehung der Erkrankung noch bis heute. Begründet wird dies mit der langen Latenzzeit zwischen Exposition und Beginn der berufsbedingten Erkrankung. Darüber hinaus sind die Behandlung mit Zytostatika sowie Strahlentherapien in der Körperregion, z. B. des kleinen Beckens oder Arzneimittel wie Pioglitazon oder Cyclophosphamid risikobehaftet. Weiterhin ist das Risiko für die Entstehung eines UC durch Luftverschmutzung, Arsen oder Chlor im Trinkwasser oder chronische Entzündungen der Blasenschleimhaut erhöht. Familiäre Häufungen der Erkrankung sind bei bestehender Empfindlichkeit gegenüber Karzinogenen nicht auszuschließen (2, 7, 15). Eine genetische Prädisposition kann, ausgenommen beim Lynch-Syndrom, nicht grundsätzlich für das UC abgeleitet werden (15, 2). Für die Prävention der Erkrankung bestehen, bis auf die Vermeidung der Exposition gegenüber den zuvor genannten Risikofaktoren, keine validierten Maßnahmen (15).

Diagnose des Harnblasenkarzinoms

Als wichtiges Verfahren zur Diagnosestellung wird die Urinzytologie herangezogen. Demnach wird bei rund 80 % der Patienten das UC aufgrund einer Makro- (rote Färbung des Urins mit bloßem Auge erkennbar) oder Mikrohämaturie (geringste Blutspuren im Urin) mittels einer Urinzytologie diagnostiziert (16, 17). Eine Korrelation zwischen Zeitpunkt des Auftretens einer Makrohämaturie und der Tumorgöße besteht nicht (16).

Eine körperliche Untersuchung für das nicht-muskelinvasive UC stellt sich aufgrund weniger informativer Parameter als weniger relevant und aussagekräftig dar. Hingegen ist eine Palpation oder bimanuelle Untersuchung im fortgeschrittenen Stadium, mittels welcher zum Beispiel ein wandüberschreitendes oder organüberschreitendes Tumorwachstum diagnostiziert werden kann, als wichtiges Verfahren anzusehen (16). Darüber hinaus kommen zur Diagnostik des

Primärtumors u. a. histologische Befunde, Zytologie, Sonographie sowie Zystoskopie infrage. Die transurethrale Resektion (TUR) dient im Rahmen der Zytologie zum einen der Diagnosesicherung und zum anderen der Bestimmung des Tumorstadiums sowie des Differenzierungsgrades.

Zur Diagnose von Fernmetastasen werden bildgebende Verfahren verwendet. Hierbei wird im muskelinvasiven Stadium eine Computertomographie (CT)-Urographie oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax, Abdomen und Beckens durchgeführt. Liegen klinische Symptome vor, wird weiterhin eine Bildgebung des Gehirnes und eine Skelettszintigraphie vorgenommen. Zur Absicherung von Zweittumoren im Urothel soll eine CT-Urographie oder alternativ ein MRT durchgeführt werden (11, 15, 12).

Seit wenigen Jahren liegt ein starker Fokus auf der Entwicklung prognostischer molekularer Marker, da diese zukünftig in früheren Stadien der Erkrankung für eine bessere Diagnostik, Einordnung der Prognose und Unterstützung bei der Therapieentscheidung eine bedeutende Rolle einnehmen können (18, 19).

Klinisches Bild und natürlicher Verlauf der Erkrankung

Klassifizierung und Histologie

Die Klassifizierung des UC erfolgt anhand der bekannten und im Rahmen von onkologischen Erkrankungen regelhaft verwendeten UICC-TNM-Klassifikation, welche den Primärtumor (T), Lymphknotenstatus (N) und Fernmetastasen (M) zur Beschreibung der Ausdehnung des Primärtumors sowie der Metastasierung berücksichtigt (15). Durch Zusammenfassung unterschiedlicher TNM-Grade kann das Harnblasenkarzinom in die Stadien 0 bis IV anhand der UICC (siehe Tabelle 3-4) übersetzt werden. Die zugrundeliegende Patientenpopulation (lokal fortgeschritten und metastasiert) von Enfortumab Vedotin befindet sich ausschließlich im UICC Stadium IV.

Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung für das UC der Harnblase

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 III	T3a-b	N0	M0
Stadium IV	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
	alle T	N1-3	M0
	alle T	alle N	M1
Quelle: (12) Abkürzungen: M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenstatus; T: Primärtumor			

Weiterhin kann eine histologische Einteilung des Tumors in ein nicht-invasives und invasives Wachstum mittels der Klassifikation der World Health Organization (WHO) und der *International Society of Urological Pathology* (ISUP) erfolgen (20). Die überwiegende Mehrheit der veröffentlichten Daten stützt sich dabei auf das WHO-Einstufungssystem aus dem Jahr 1973 (basierend auf der Zellanaplasie) bzw. auf das Einstufungssystem der WHO aus dem Jahr 2004 (basierend auf strukturellen und zytologischen Atypien). Beide Einstufungssysteme zeigen grundlegend eine große Überschneidung. Das aktuelle Einstufungssystem aus dem Jahr 2016 erfolgte auf Basis neuer Erkenntnisse in Bezug auf die Pathologie und Genetik des UC und führte zu einer feineren Unterteilung des nicht-invasiven und invasiven UC (siehe Tabelle 3-5) (20). Insgesamt wird zwischen einem niedriggradig (besser differenziert) und hochgradig (schlechter differenziert und höhere Neigung zur Invasion) differenzierten Tumor unterschieden, welcher sich durch verschiedene Entstehungswege und biologische Eigenschaften kennzeichnet (19, 3, 4, 11, 21). Der gemäß dem jeweiligen System ermittelte Grad hat sich als signifikanter, unabhängiger Prädiktor für die Progression und das Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung erwiesen (21). Die Patienten im AWG weisen einen hohen Grad bzw. einen schlecht differenzierten Tumor auf.

Tabelle 3-5: Einteilung der Tumore des UC anhand der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016

Tumorart	ICD-Schlüssel^a
Nicht-invasive urotheliale Läsionen	
Urotheliales Carcinoma in situ	8120/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (low grade)	8130/2
Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (high grade)	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potential	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom, Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential, Urotheliale Dysplasie	8121/0
Invasives Urothelkarzinom	
Nested, einschließlich großzellig nested Mikrozystisch	8120/3
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid / Siegelringzellig / Diffus Sakromatoid	8122/3
Riesenzellig	8031/3
Gering differenziert, Lipid-reich, Klarzellig	8020/3
Quellen: (20, 15)	
a: Seit dem Jahr 2013 werden Tumorerkrankungen in Krebsregistern in Deutschland mittels der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O-3) verschlüsselt (22).	

Krankheitsverlauf und Prognose der Erkrankung

Der nachfolgenden Abbildung 2 kann die Einteilung des UC in ein nicht-muskelinvasives (Tis / Ta / T1), muskelinvasives (T2 / T3) sowie lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium (T4) entnommen werden. Die Wuchsrichtung des Tumors ist von innen, dem nicht-muskelinvasiven Stadium, nach außen über das muskelinvasive bis hin zum vorliegenden AWG, dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (2, 4).

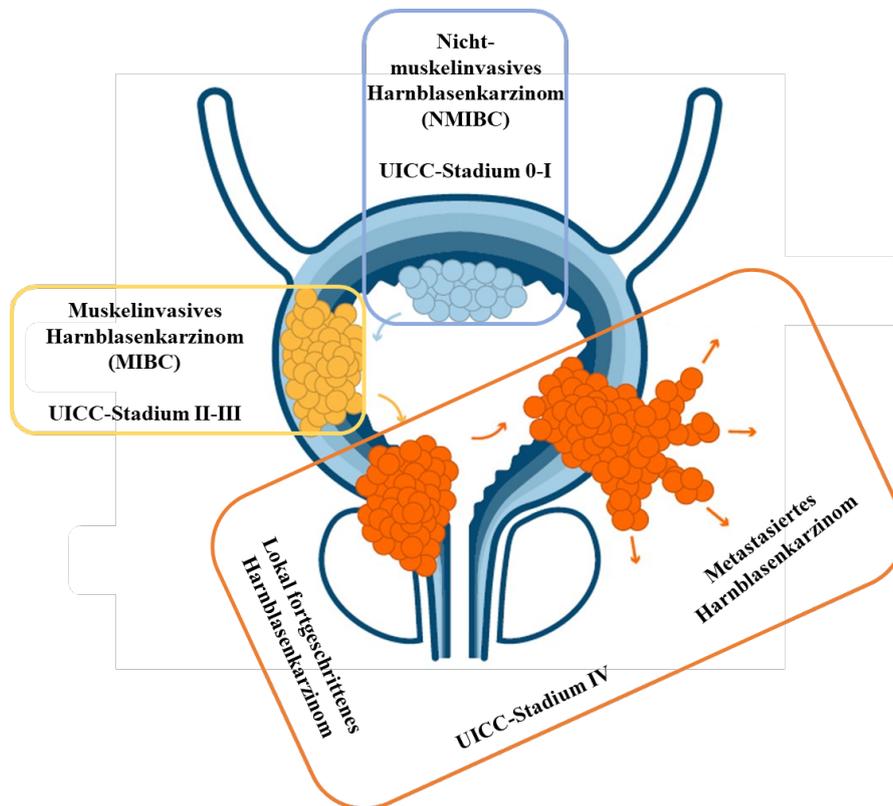


Abbildung 2: Stadien und Arten des UC der Harnblase

Quelle: eigene Darstellung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen etwa 70 % der Patienten ein nicht-muskelinvasives UC (Tis / Ta / T1) auf (23). Morphologisch lässt sich dabei das UC zwischen einem papillären Wachstum und einer flachen Läsion unterscheiden. Papilläre Tumore (90 % der Tumore in Stadium 0) zeichnen sich dadurch aus, dass sie auf die Schleimhaut beschränkt sind oder die Lamina propria (Submukosa) infiltrieren und werden als Ta bzw. T1 klassifiziert. Das *Carcinoma in situ* (Cis bzw. Tis in der TNM-Klassifikation) stellt die häufigste flache Urothelneoplasie dar und ist ein schlecht differenzierter, auf die Schleimhaut begrenzter Tumor. (2, 4, 20, 10). So weist das Cis eine ausgeprägte Neigung zur Progression in invasive Stadien auf, ist durch eine aggressive Tumorbilologie gekennzeichnet und besitzt dadurch ein höheres Potential für eine Metastasierung (4). Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven UC erfahren in 15 bis 78 % der Fälle ein Rezidiv (24). Bleibt die Erkrankung unbehandelt, schreitet der Tumor bei 54 % der Patienten fort und wird muskelinvasiv (25).

Neben den Patienten, die aus dem nicht-muskelinvasiven Krankheitsstadium fortschreiten, liegen muskelinvasive Tumore bereits bei circa 20 % der neu-diagnostizierten Patienten vor (23). Der invasive Charakter ist durch die Durchbrechung der Basalmembran sowie das Eindringen des Tumors in den Muskel charakterisiert. Ab diesem Zeitpunkt breitet sich das UC auf die Lymphknoten aus und Fernmetastasen können gebildet werden (2, 10). Tumore im Stadium II sind entweder oberflächlich (T2a) oder tief (T2b) in die Muskelschicht eingedrungen. T3-Tumore breiten sich über die Muskularis propria in das perivesikale Fett (T3a-Invasion ist mikroskopisch, T3b makroskopisch) aus (2, 4, 20, 10). Liegt ein muskelinvasives UC vor, tritt bei etwa 50 % der Patienten ein Rezidiv auf, bei welchen es in 30 % der Fälle zu einem lokalen Rezidiv und bei der Mehrheit (etwa 70 %) zu Fernmetastasen kommt (11). Mit der Infiltration sowie Streuung in die umliegenden Gewebe bzw. Organe schreiten die Patienten in das zugrundeliegende AWG von Enfortumab Vedotin, dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium, fort.

Ungefähr 10–15 % der Patienten haben bei Erstdiagnose bereits eine metastasierte Erkrankung (11). T4a-Tumore haben sich auf die Prostata, den Uterus, die Vagina und / oder den Darm, T4b-Tumore auf die Becken- oder Bauchwand ausgebreitet (2, 4, 20, 10). In einer retrospektiven Studie wurden Krankenakten von 392 Patienten mit pathologisch nachgewiesenem muskelinvasivem Harnblasentumor (pT2–4) überprüft, die von Januar 2004 bis Dezember 2009 im Dana-Farber Cancer Institut (Boston) aufgenommen wurden. Demnach waren die häufigsten Lokalisationen von Fernmetastasen Lymphknoten (69 %), Knochen (47 %), Lunge (37 %), Leber (26 %) und Bauchfell (16 %) (8). In einer Autopsiestudie in der Schweiz konnten jedoch anhand von 367 Patienten deutlich höhere Anteile an Metastasen in den Lymphknoten (90 %), in der Leber (47 %) und der Lunge (45 %) festgestellt werden (26). Die Häufigkeit von Knochenmetastasen beträgt bei Patienten mit metastasiertem UC 30–40 % (27, 26). Fernmetastasen treten weiterhin auch im Skelett oder Gehirn auf (11).

Die Prognose des UC ist vor allem vom Krankheitsstadium abhängig (2). So verdeutlichen die 5-Jahres-Überlebensraten, dass mit Fortschreiten der Erkrankung der äußerst maligne Tumor an Aggressivität noch einmal deutlich zunimmt (15). Vom nicht-muskelinvasiven UC mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % (25), sinkt diese mit Vorliegen des muskelinvasiven UC auf 50 % (11). Im metastasierten Stadium weisen die betroffenen Patienten sogar nur noch ein relatives 5-Jahres-Überleben von etwa 5 % auf (28). Die Stadien-abhängigen stark sinkenden Überlebenswahrscheinlichkeiten können ebenfalls anhand des Tumorregisters München (TRM) bestätigt werden. Nach 3 Jahren lag das relative Überleben bei den metastasierten Patienten bei nur 8,0 %, in den Folgejahren war keiner der Patienten mehr am Leben (29). Beim unbehandelten metastasierten UC beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit weniger als sechs Monate (15).

Die Prognose des metastasierten UC bezüglich des Überlebens ist u. a. abhängig vom Vorhandensein von Lebermetastasen, einem schlechten ECOG *Performance Status* (ECOG PS), einer Leukozytenanzahl $\geq 8000/\mu\text{l}$, einem Hämoglobinwert $< 10 \text{ g/dl}$ und der Zeit bis zum Tumorprogress nach Erstlinienchemotherapie. Diese stellen jedoch allesamt unabhängige prognostischen Faktoren dar (15, 30). Als Faktoren, die einen negativen Einfluss

auf das Gesamtüberleben haben, wurden u. a. ein ECOG PS ≥ 1 , das Vorliegen von Lebermetastasen, ein Hämoglobinwert < 10 g/dl vor Beginn einer Zweitlinientherapie sowie die vergangene Zeit seit der letzten Chemotherapie ausgemacht (15, 31, 32).

Insgesamt ist insbesondere die Aggressivität der Erkrankung einschließlich der äußerst schlechten Prognose in der zugrundeliegenden Zielpopulation bei Vorliegen von Fernmetastasen hervorzuheben (19).

Klinisches Bild / Symptome beim Harnblasenkarzinom

Neben dem Leitsymptom der Makrohämaturie, welche allerdings keine Schmerzen verursacht, treten weitere Symptome und klinische Anzeichen, wie eine Harnwegsinfektion, Harndrang und Dysurie auf (16, 11, 15). Das Vorliegen eines UC ist weiterhin verbunden mit abdominellen Beschwerden, einer Obstipation, erhöhtem Serum-Kreatinin, erhöhten Entzündungsparametern und einer Leukozytose (15). Das kombinierte Auftreten einer erhöhten Miktionsfrequenz, Dysurie und Drangsymptomatik deutet häufig auf das Vorliegen eines muskelinvasiven UC oder eines *Carcinoma in situ* hin (16).

Mit Fortschreiten der Erkrankung kann die Symptomatik als ausgeprägter, gravierender und für die Patienten als einschneidender eingestuft werden. Oftmals treten, neben den genannten Symptomen, Beckenschmerzen und Symptome im Zusammenhang mit einer Manifestationen von obstruktiver Uropathie, Harnwegsobstruktion durch Lymphknotenvergrößerung (Hydronephrose, Niereninsuffizienz, Flankenschmerzen), Lymphobstruktion (Ödeme der unteren Gliedmaßen, Genitalödeme), bei Lungenbeteiligung Hämoptysen, Dyspnoe mit Pleuraerguss und Husten, Erhöhung und Dysfunktion der Leberenzyme und Darmverschluss auf (16, 11, 33). Zudem können rezidivierende Makrohämaturien in einer Anämie resultieren (16).

Weiterhin kommen Symptome, wie Nebenwirkungen aus vergangenen Behandlungen (z. B. einer Chemotherapie) und Komorbiditäten, hinzu, welche mit dem Alter ansteigen. Darüber hinaus wird die Lebensqualität der palliativen Patienten im Indikationsgebiet deutlich durch die typischerweise beim UC auftretenden Symptome eingeschränkt, wie Miktionsprobleme oder den zuvor genannten Schmerzen. Dies resultiert in einer starken Beeinträchtigung des sozialen und sexuellen Lebens (11).

Das metastasierte UC stellt sich als konsumierende Erkrankung dar. Beobachtet werden konnten deshalb in diesem fortgeschrittenen Stadium Appetitlosigkeit und starker Gewichtsverlust mit Schwäche und Kachexie (16, 15). Aus dem Befall der Knochen resultieren häufig Metastasen-bedingte Knochenschmerzen sowie pathologische Frakturen und Hyperkalzämie (33, 16). Darüber hinaus ist die psychische Gesundheit im metastasierten Stadium deutlich herabgesetzt. Die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms geht oftmals mit mentalen Einschränkungen der Patienten einher, wie z. B. einer Depression oder Angst. Je schlechter die Prognose des UC ist, desto höher ist die psychische Belastung des Patienten. Zudem hat sich anhand von Studien im fortgeschrittenem Stadium einen erhöhtes Suizidrisiko in spezifischen Patientengruppen gezeigt (34).

Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms

Im zugrundeliegenden AWG von Enfortumab Vedotin steht derzeit in Deutschland kein Wirkstoff zur Verfügung, der eine spezifische Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, aufweist. Wirkstoffklassen wie PD-(L)1-Inhibitoren oder Zytostatika besitzen entweder eine nicht näher spezifizierte Zulassung zur Behandlung des UC oder eine Zulassung, die sich auf frühere Therapielinien (z. B. nach Versagen einer platinhaltigen Vortherapie) bezieht. (35-42).

Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in der vorliegenden Therapiesituation in der Regel nicht mehr angezeigt. Die Zystektomie dient im palliativen Stadium nur noch zur Symptomkontrolle bei Blutungen, Fäkalurie, Harnstau oder Schmerzen (12, 15). Zudem kann eine Metastasenresektion bei symptomatischen Metastasen in nicht-kurativer Absicht durchgeführt werden (12). Bei Patienten mit lokaler Symptomatik oder z. B. mit ossären Metastasen mit drohender Instabilität, kann die Strahlentherapie eine Option sein (15, 12).

Für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC liegen klare und einheitliche Therapieempfehlungen in den Leitlinien vor (12, 43, 15, 11, 44). Nicht-vorbehandelten Patienten wird bevorzugt eine Cisplatin-haltige Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin) empfohlen. Es kann auch die ältere Kombination Cisplatin + Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin (MVAC) eingesetzt werden. Sind die Patienten nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet, kann diese auch durch eine Carboplatin-haltige Chemotherapie ersetzt werden. Alternativ werden bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit PD-(L)1-positiven Tumoren in der Erstlinie PD-(L)1-Inhibitoren empfohlen. Als weitere Therapieoption kann eine Monochemotherapie oder BSC herangezogen werden (12, 15). Unter BSC wird die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden.

Während bzw. nach einer platinhaltigen Erstlinientherapie kommt es häufig zu einem Fortschreiten bzw. Rezidiv des Tumors (45). Im Rahmen der darauffolgenden Zweitlinientherapie findet sich in den Leitlinien eine primäre Therapieempfehlung für eine Immuntherapie mit PD-(L)1-Inhibitoren (Pembrolizumab, Atezolizumab und Nivolumab) (12, 15). Seit kurzem steht der PD-L1-Inhibitor Avelumab zur Verfügung, welcher als Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, indiziert ist (46). Die deutschen Leitlinien bilden die Erhaltungstherapie aufgrund des Standes der Leitlinienempfehlungen noch nicht ab (12, 15). Die deutsche S3-Leitlinie nennt weiterhin die Behandlung mit einer Chemotherapie, u. a. Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) sowie Vinflunin, sofern die Patienten für eine PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung ungeeignet sind.

Im zugrundeliegenden AWG von Enfortumab Vedotin nach Vortherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie nehmen Vinflunin und die Taxane (Paclitaxel und Docetaxel) sowohl in den deutschen als auch in den europäischen bzw. internationalen

Leitlinien einen hohen Stellenwert ein (siehe exemplarisch Abbildung 3 und Abbildung 4) (15, 12, 11, 43, 44). Dabei weisen die Taxane überwiegend keinen anderen Empfehlungsgrad als beispielsweise Vinflunin auf (siehe auch Abschnitt 3.1) (15, 12, 11, 43, 44). Als weitere Therapieoptionen werden Cisplatin, Gemcitabin (als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin, Docetaxel oder Paclitaxel), sowie BSC und eine Re-Challenge mit MVAC genannt (15, 12, 43, 44). Weiterhin ist vor allem auch die Teilnahme im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht zu ziehen (15). Eine präferierte Behandlungsoption liegt in dieser Therapielinie hingegen durch das Fehlen von explizit zugelassenen Wirkstoffen nicht mehr vor. Dies wird ebenso anhand der gegenwärtigen Studienlage der in den Leitlinien genannten Therapieoptionen deutlich, für welche im expliziten AWG von Enfortumab Vedotin keine klinischen Daten vorliegen.

Für Enfortumab Vedotin werden bereits erste Empfehlungen in den europäischen und internationalen Leitlinien ausgesprochen, in den beiden deutschen Leitlinien trifft dies aufgrund des Aktualisierungsstands (2019 bzw. 2020) noch nicht zu. In der EAU- (Stand: 2022) und ESMO (Stand: 2021)-Leitlinie sowie der amerikanischen *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; Stand: 2021)-Leitlinie (Zulassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie durch die *U.S. Food and Drug Administration* [FDA] erfolgt) wird Enfortumab Vedotin für die anschließende systemische Behandlung bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung bereits als präferierte Therapie empfohlen (43, 11, 44).

Zusammenfassend sind für die nahezu austherapierten Patienten, die bereits einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, die Therapieoptionen limitiert und somit nur noch wenige Behandlungsalternativen verfügbar. Daher sollte der behandelnde Arzt nach dem derzeitigen Stand für das geplante AWG von Enfortumab Vedotin alle in den Leitlinien empfohlenen Substanzen in Betracht ziehen, um eine Therapieentscheidung individuell für jeden Patienten treffen zu können. Zu dieser patientenindividuellen Therapie gehören neben Vinflunin die Taxane, welche im zugrundeliegenden AWG eine hohe Versorgungsrelevanz aufweisen. Der hohe Stellenwert der Taxane im AWG von Enfortumab Vedotin bestätigt sich auch anhand der EVOLVE-Studie, welche zeigt, dass die Taxane in der aktuellen Behandlungspraxis in Deutschland einen Anteil in Höhe von 32 % (30 % Paclitaxel bzw. 2 % Docetaxel) an erhaltenen systemischen Therapien ausmachen (zum Vergleich Vinflunin: 22 %) (47).

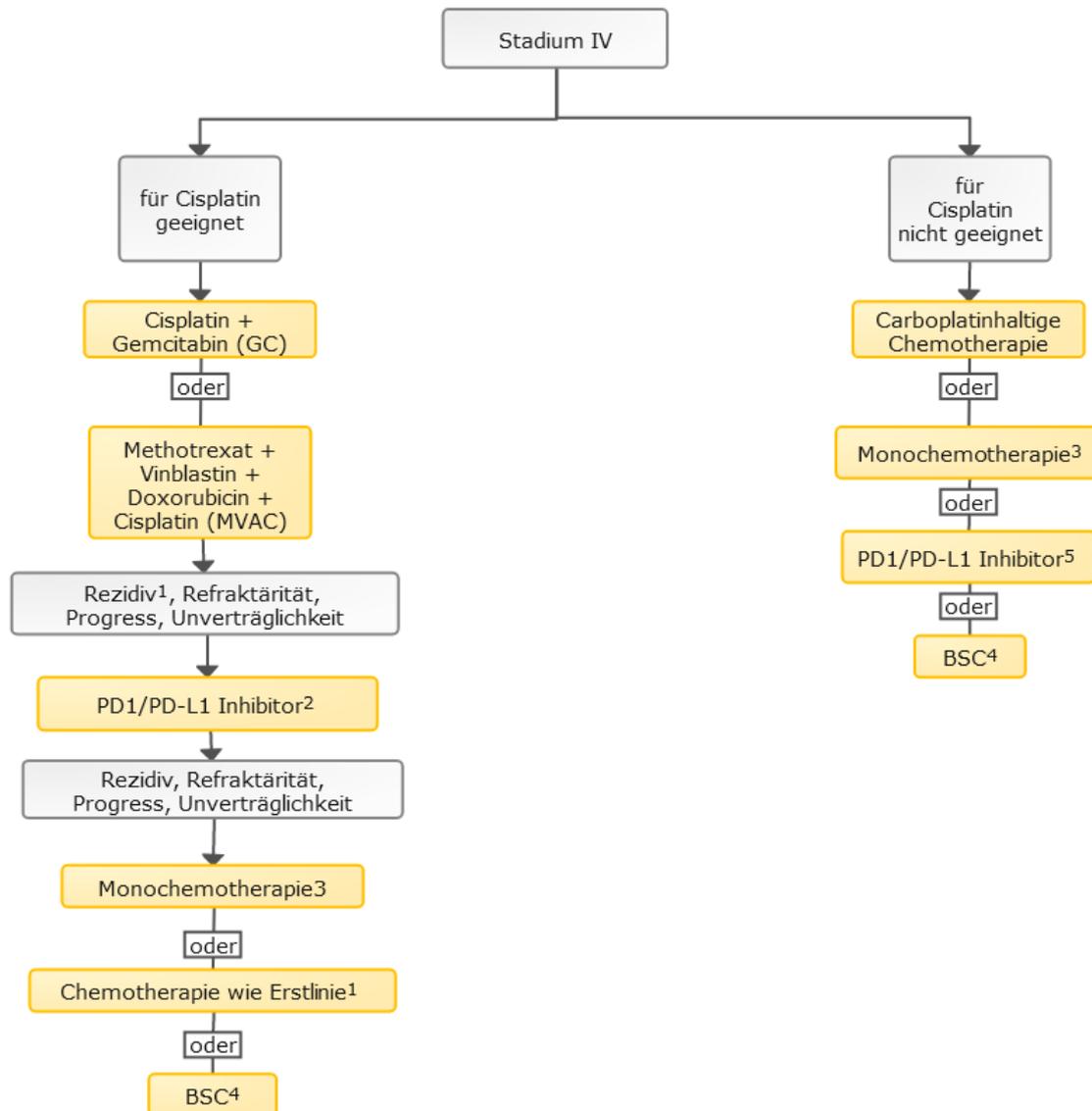


Abbildung 3: Medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms gemäß der Onkopedia-Leitlinie

Quelle: (12)

Abkürzungen: BSC: *Best Supportive Care*; GC: Cisplatin + Gemcitabin; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; PD-1: *Programmed cell death-1*; PD-L1: *Programmed cell death ligand-1*

¹ Bei einer Remissionsdauer >6 Monate ist auch eine Wiederholung der Erstlinientherapie möglich, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit

² Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab

³ Vinflunin, Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel

⁴ Best-Supportive-Care

⁵ Pembrolizumab CPS ≥ 10 %, Atezolizumab PD-L1 ≥ 5 %

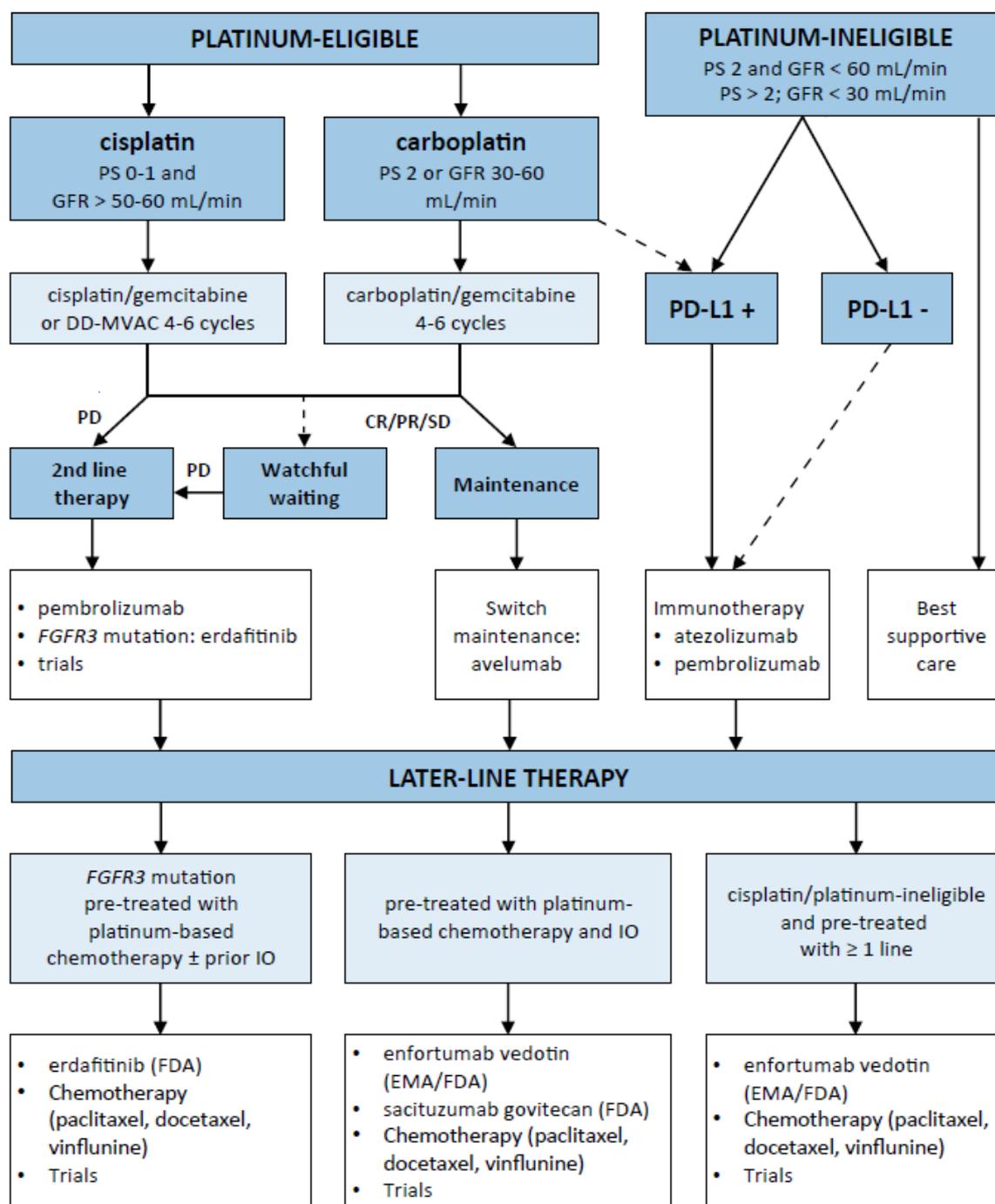


Abbildung 4: Behandlungspfad des metastasierten Urothelkarzinoms gemäß EAU-Leitlinie

Quelle: (11)

Abkürzungen: BSC: *Best Supportive Care*; CR: Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*); DD-MVAC: Dosis dichtes (*Dose dense*) Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; FDA: *U.S. Food and Drug Administration*; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; IO: Immuntherapie; PR: Partielles Ansprechen (*Partial Response*); PS: *Performance Status*; SD: Stabile Erkrankung (*Stable Disease*)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die für Enfortumab Vedotin infrage kommende Patientenpopulation befindet sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium des UC und weist eine vorherige Behandlung mit einem PD-(L)1-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie auf. Den nahezu austherapierten Patienten steht nach intensiver Vortherapie gemäß AWG lediglich noch eine geringe Anzahl an palliativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Daraus lässt sich folgender therapeutischer Bedarf ableiten.

Das Urothelkarzinom ist eine fortschreitende, aggressive Erkrankung – die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 5 %.

Das Urothelkarzinom stellt eine maligne Erkrankung mit schlechter Überlebensprognose dar. Auch wenn neu entwickelte diagnostische und operative Verfahren mittlerweile verfügbar sind, ist die Erkrankung immer noch durch die Aggressivität hinsichtlich der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit charakterisiert (15). Mit Fortschreiten der Erkrankung nehmen die Überlebensraten rapide ab. So weisen die Patienten nach der Diagnose des metastasierten Stadiums nur noch ein sehr geringes relatives 5-Jahres-Überleben von etwa 5 % auf (28). Unbehandelt verbleibt den metastasierten Patienten nur eine mediane Gesamtüberlebenszeit von weniger als sechs Monaten (15).

Liegen bei den Patienten unabhängige prognostische Risikofaktoren vor, so verschlechtert sich der Verlauf der Therapie zusätzlich (15, 30, 32, 31). Zu diesen zählt das Vorliegen von viszerale Metastasen (z. B. Lebermetastasen), welche mit einer Verringerung des medianen Überlebens um die Hälfte eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen (48).

Daraus leitet sich ein hoher Bedarf nach einer lebensverlängernden Therapie ab.

Das metastasierte Urothelkarzinom zeigt auch bei aktiver Therapie eine schnelle Progression – gerade in späteren Therapielinien sprechen die Patienten kaum noch auf die Behandlung an.

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten Stadiums des Urothelkarzinoms stellt eine platinhaltige Chemotherapie in der Regel den Therapiestandard dar. Allerdings wird eine platinhaltige Chemotherapie oftmals schlecht vertragen, sodass bei etwa 30–50 % der Patienten mit einem metastasiertem Harnblasenkarzinom eine Cisplatin-haltige Therapie aufgrund von Komorbiditäten oder eines reduzierten Allgemeinzustands nicht möglich ist (49). Weiterhin geht die Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie unvermeidlich mit einer Krankheitsprogression einher. So zeigen nur 33–51,9 % Patienten ein Therapieansprechen (50,

51) und 26 % der Patienten erfahren eine frühe (< 6 Monate) bzw. 43 % eine späte (< 12 Monate) Krankheitsprogression (51).

Zur Zweitlinientherapie werden PD-(L)1-Inhibitoren bevorzugt eingesetzt, doch unabhängig vom PD-(L)1-Status sprechen nur 13–21 % der Patienten an. Ebenso sind PD-(L)1-Inhibitoren mit einer raschen Progression (< 2 Monate) verbunden (52).

Die in späteren Linien eingesetzten Substanzen Vinflunin und die Taxane (Docetaxel und Paclitaxel) zeichnen sich durch eine nochmals schlechtere Ansprechrate aus: Nach platinhaltiger Chemotherapie sprachen unter Vinflunin lediglich 8,6 % der Patienten an (53). Ähnlich niedrige Ansprechraten zeigten auch die Taxane mit 9,5 % (Paclitaxel) bzw. 13,3 % (Docetaxel) (54, 55). Bei diesen späteren Therapieoptionen spricht also nur etwa jeder zehnte vorbehandelte Patient auf die Therapie an.

Daraus ergibt sich ein hoher Bedarf an Therapien – insbesondere im AWG von Enfortumab Vedotin – die deutlich höhere Ansprechraten zeigen und von denen die Patienten profitieren.

Für Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin mit metastasiertem Urothelkarzinom, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, gibt es derzeit keine medikamentöse Therapie mit spezifischer, evidenzgestützter Zulassung.

Den nahezu austerapierten Patienten im vorliegenden AWG steht lediglich eine geringe Anzahl an Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Substanzen wie Vinflunin oder die Taxane (Docetaxel und Paclitaxel) werden zwar in nationalen und internationalen Leitlinien als Therapieoptionen im AWG genannt, eine spezifische Zulassung für das AWG liegt aber weder für die Taxane noch für Vinflunin vor: So ist z. B. Vinflunin nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie zugelassen, ohne aber auf eine PD-(L)1-Inhibitor-Vorbehandlung einzugehen (41).

Daraus ergibt sich ein therapeutischer Bedarf nach einer spezifisch für Patienten im AWG zugelassenen medikamentösen Therapieoption, die eine robuste Evidenz im AWG aufweist.

Es besteht ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer verträglichen Therapieoption, die das Gesamtüberleben verlängert, hohe Ansprechraten bei Erhalt der Lebensqualität zeigt und die Krankheitsprogression hinauszögert.

Infolge der zuvor genannten Aspekte besteht ein sehr hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern. Gleichzeitig ist es von hoher Bedeutung mittels neuer Therapien die Krankheitsprogression so lange wie möglich hinauszuzögern. Ein gutes Therapieansprechen stellt dabei die Grundlage für das Erreichen dieser Ziele dar. Weiterhin können die Patienten durch Erreichen eines Therapieansprechens wieder neue Hoffnung auf eine etwas bessere Prognose erlangen. Zudem ist es in diesem palliativen AWG wichtig, dass die neuen Therapieoptionen die Beibehaltung der Lebensqualität bei einem gleichzeitig verträglichen Sicherheitsprofil ermöglichen. Infolgedessen besteht aktuell ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen verfügbaren

Therapieoptionen, die die Etablierung eines Therapiestandards nach einer Vortherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor ermöglichen.

Der hohe therapeutische Bedarf wird durch Enfortumab Vedotin gedeckt: Die robuste Evidenz bei vorbehandelten Patienten zeigt eine deutliche Überlegenheit gegenüber den bisherigen Therapieoptionen hinsichtlich des Überlebens und der Ansprechrate - Enfortumab Vedotin senkt das Risiko zu versterben um 30 % und zeigt ein Therapieansprechen von 41%.

Trotz der intensiven Vorbehandlung weisen die Patienten unter Enfortumab Vedotin eine Gesamtansprechrate (ORR) von 41 % (1. Datenschnitt) auf. Dies ist damit zum einen deutlich höher ist als unter anderen zugelassenen Substanzen in früheren Therapielinien und zum anderen in diesem AWG als deutlicher Therapiefortschritt zu werten. Dies trifft insbesondere auch im Vergleich zu Therapien wie Vinflunin (Gesamtansprechen von 8,6 % auf Basis der Zulassungsstudie (53) bzw. 16,0 % in der Studie EV-301) zu. Das hohe Therapieansprechen der Patienten unter Enfortumab Vedotin spiegelt sich gleichzeitig auch im deutlichen Überlebensvorteil von medianen 3,91 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 3,97 Monaten (2. Datenschnitt) gegenüber einer Chemotherapie wider, welcher sich gleichzeitig in einer Reduktion des Risikos zu versterben um 30 % (1. und 2. Datenschnitt) ausdrückt. Nach 12 Monaten sind zudem noch 53 % der Patienten am Leben. Das erzielte mediane Überleben von 12,88 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 12,91 Monaten (2. Datenschnitt) unter Enfortumab Vedotin im Vergleich zum medianen Überleben von Wirkstoffen in früheren Therapielinie (z.B. mediane 6,9 Monate unter Vinflunin) unterstreicht den Stellenwert der Therapie im AWG (53).

Neben einer Hinauszögerung einer Krankheitsprogression, erhält Enfortumab Vedotin die Lebensqualität bei einem verträglichen und handhabbaren Sicherheitsprofil aufrecht. Da keine Biomarker-Tests erforderlich sind, kann die Therapie mit Enfortumab Vedotin bei Patienten im AWG bereits beim ersten Anzeichen einer Progression eingeleitet werden.

Enfortumab Vedotin stellt einen wichtigen Therapiefortschritt im AWG der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten UC, die einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die zugrundeliegende Zielpopulation umfasst erwachsene 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 (1).

Eine bösartige Neubildung im Urothel wird je nach Entstehungsort als eine Erkrankung

- des Nierenbeckens (C65),
- des Ureters (C66),
- der Harnblase (C67) oder
- sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68.0)

bezeichnet. Diese ICD-10-GM-Kodierungen werden dementsprechend, sofern verfügbar, für die Darstellung der jährlichen Neuerkrankungen (Inzidenz), Prävalenz und Mortalität des UC in Deutschland herangezogen.

Maßgeblich wurde auf den aktuellsten Bericht „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ des RKI zurückgegriffen (7). Weitere Angaben wurden der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) entnommen. Die Daten des ZfKD basieren auf jährlichen Schätzungen der Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland und stammen aus den epidemiologischen Krebsregistern der einzelnen Bundesländer. Daten zum lokal fortgeschrittenen und / oder metastasierten UC in Deutschland liegen nicht vor. Aus diesem Grund beziehen sich die nachfolgenden Angaben und Beschreibungen auf das UC im Allgemeinen. Die Herleitung der Anzahl an Patienten für das spezifische Patientenkollektiv im AWG erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für das UC

Inzidenz

Die Angaben zu den jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland des UC beruhen auf veröffentlichten Daten des RKI sowie auf der Datenbankabfrage des ZfKD. Die epidemiologischen Daten zur Inzidenz liegen für alle ICD-10-GM Kodierungen (C65, C66, C67 und C68.0) vor. Die neuesten verfügbaren Daten stammen aus dem Jahr 2018.

Im Jahr 2018 sind gemäß der Datenbankabfrage des ZfKD insgesamt 21.119 Patienten, davon 5.834 Frauen und 15.285 Männer, an einem UC (C65, C66, C67 und C68.0) erkrankt (siehe Tabelle 3-6). Mit 18.275 Neuerkrankungen pro Jahr (4.771 Frauen und 13.504 Männer) war das Harnblasenkarzinom (C67) unter den Neuerkrankungen des UC am häufigsten verbreitet und stellt mit Abstand die häufigste (87 %) Tumorlokalisation dar. Für die Karzinome des Nierenbeckens (C65) lag die Inzidenz im Jahr 2018 bei 1.380 Personen (536 Frauen und 844 Männer), des Ureters (C66) bei 723 Personen (256 Frauen und 467 Männer) und für das Karzinom sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) bei 741 Personen (271 Frauen und 470 Männer) (56). Wichtig ist zu beachten, dass nicht alle Tumore (C65–C68) im Urothel entstehen und somit nicht dem UC zugeordnet werden können. Beispielsweise haben rund 5-10 % der Harnblasenkarzinome einen vom Urothel abweichenden Ursprung der Erkrankung (2, 3). Die Angaben zur Inzidenz stellen daher eine leichte Überschätzung dar.

Besonders auffällig ist die Verteilung der neuerkrankten Frauen und Männer an einem UC. Der Anteil der Männer liegt jeweils bei circa zwei Drittel der Neuerkrankten und ist vor allem anhand des Harnblasenkarzinoms (Anteil an Männern: 74 %) ersichtlich (Tabelle 3-6) (56).

Nicht berücksichtigt sind in der Gesamtanzahl an Neuerkrankungen (C67) etwa 12.770 Frauen und Männer (Stand: Jahr 2018) mit in situ-Tumoren und Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens (D09.0 und D41.4). Diese werden gemäß der ICD-10-Kodierung nicht zu den bösartigen Tumoren gezählt (siehe Abschnitt 3.2.1) (7).

Tabelle 3-6: Inzidenz (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2018 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+

Lokalisation	Inzidenz im Jahr 2018 (Fallzahlen)					
	Weiblich		Männlich		Gesamt	
	N	% ^a	N	% ^a	N	% ^b
Nierenbecken (C65)	536	39 %	844	61 %	1.380	7 %
Ureter (C66)	256	35 %	467	65 %	723	3 %
Harnblase (C67)	4.771	26 %	13.504	74 %	18.275	87 %
Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	271	37 %	470	63 %	741	4 %
Alle Lokalisationen des UC	5.834	–	15.285	–	21.119	100 %
a: Anteil des Geschlechts an der spezifischen Lokalisation						
b: Anteil je Lokalisation an allen Lokalisationen des UC (durch Rundung der Werte ergibt sich eine Summe > 100 %)						
Quelle: (56)						

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Angaben zu gewährleisten, werden nachfolgend altersstandardisierte Daten herangezogen. Dabei werden die Daten unabhängig von der Altersstruktur der Population dargestellt und sind somit zwischen den Jahren vergleichbar. Der RKI-Bericht fokussiert sich auf die Angaben zum Harnblasenkarzinom (C67) als häufigste Lokalisation des UC.

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei Männern (alter Europastandard) ist gemäß RKI (siehe Abbildung 5) (7) vom Jahr 1999 zum Jahr 2018 für das Harnblasenkarzinom deutlich zurückgegangen. Dies ist möglicherweise eine Folge des verringerten Tabakkonsums und reduzierter Exposition gegenüber krebserregenden Stoffen. Bei Frauen ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate etwa drei Mal niedriger als bei Männern und bleibt seit Ende der 1990er Jahre unverändert (7).

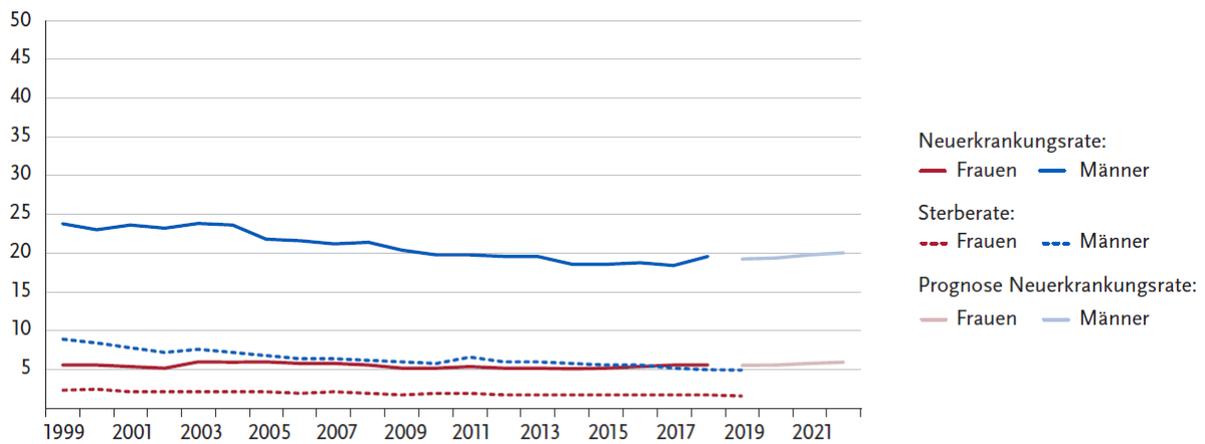


Abbildung 5: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C67) des Harnblasenkarzinoms in Deutschland von 1999–2018/2019 je 100.000 Einwohner (alter Europastandard), Prognose (Inzidenz) bis 2022
Quelle: entnommen aus (7)

Das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahren an einem Harnblasenkarzinom (C67) zu erkranken, korreliert weiterhin mit dem Alter der Person. Bei Männern nimmt das Risiko mit dem Alter nahezu exponentiell zu. Auch wenn bei Frauen ebenfalls eine Zunahme mit dem Alter festzustellen ist, ist diese in den einzelnen Altersgruppen im Gegensatz zu den Männern weniger stark ausgeprägt (siehe Abbildung 6) (7).

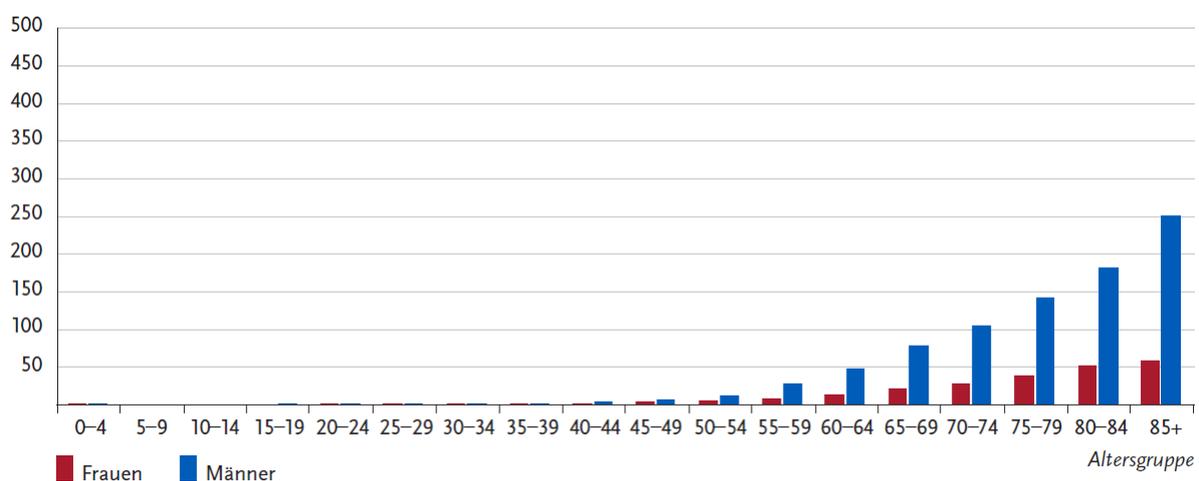


Abbildung 6: Altersspezifische Erkrankungsrate des Harnblasenkarzinoms nach Geschlecht je 100.000 Einwohner, ICD-10 C67, Deutschland 2017–2018
Quelle: entnommen aus (7)

Mittels der Datenbank des ZfKD können hingegen die altersspezifischen Inzidenzzahlen (siehe Tabelle 3-7 für das neueste verfügbare Jahr 2018) sowie altersstandardisierten Erkrankungsraten (siehe Tabelle 3-8 für den Verlauf von 1999 bis 2018) für alle Lokalisationen des UC abgefragt werden (57, 58). Diese Angaben spiegeln dabei die Zunahme der Erkrankung mit dem Alter über alle Lokalisationen des UC wider (57, 58). Das mittlere Erkrankungsalter betrug im Jahr 2018 für Frauen 76 Jahre und für Männer 75 Jahre (7). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate zeigt sich im Verlauf seit 1999 bis 2018 als konstant mit einer leicht rückläufigen Tendenz (58).

Vor dem 20. Lebensjahr tritt das UC sehr selten und zwischen den Geschlechtern gleich verteilt auf. Es bestehen Hinweise, dass sich das UC molekularbiologisch zwischen jüngeren und älteren Patienten unterscheidet. Bei den Kindern und Jugendlichen handelt es sich daher zumeist um mesenchymale Tumore (15, 59, 60). Da Kinder und Jugendliche außerhalb des AWG liegen, wurde auf die Darstellung der Inzidenz für diese Gruppe verzichtet.

Tabelle 3-7: Inzidenz (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2018 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose

Altersgruppen (Jahre)	Nierenbecken (C65)		Ureter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	w	m	w	m	w	m	w	m
30–34	<5	<5	<5	<5	10	10	<5	<5
35–39	<5	<5	<5	<5	15	32	<5	<5
40–44	<5	6	<5	<5	29	62	<5	<5
45–49	5	15	<5	7	76	170	<5	<5
50–54	20	28	10	18	176	473	7	10
55–59	30	56	10	23	285	948	12	32
60–64	30	87	16	38	404	1.327	17	37
65–69	58	111	26	69	554	1.831	24	40
70–74	71	135	33	75	520	1.774	28	67
75–79	130	181	57	105	885	2.724	45	90
80–84	109	142	58	86	867	2.272	50	85
85 und älter	81	75	42	43	945	1.870	83	104
Gesamt	546	844	268	476	4.766	13.493	282	481

Quelle: (57)
Für die Aufsummierung der Gesamtzahl wurde bei der Angabe von unter 5 Patienten (<5) von der maximal möglichen Anzahl von 4 Patienten ausgegangen, was zu einer Überschätzung führt.
m: Männlich; w: Weiblich

Tabelle 3-8: Altersstandardisierte Erkrankungsrate des Urothelkarzinoms in Deutschland von 1999–2018 je 100.000 Einwohner (alter Europastandard)

Jahr	Nierenbecken (C65)		Ureter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	w	m	w	m	w	m	w	m
1999	0,5	1,3	0,2	0,6	5,6	23,8	0,5	0,9
2000	0,8	1,3	0,2	0,8	5,6	23,0	0,2	0,7
2001	0,7	1,4	0,3	0,8	5,5	23,8	0,3	0,7
2002	0,6	1,2	0,2	0,5	5,3	23,4	0,2	0,8
2003	0,7	1,1	0,3	0,8	5,9	23,8	0,3	0,8
2004	0,6	1,3	0,3	0,7	6,0	23,7	0,3	0,8
2005	0,8	1,2	0,2	0,8	5,9	21,9	0,3	0,7
2006	0,7	1,2	0,2	0,7	5,7	21,7	0,2	0,6
2007	0,7	1,2	0,3	0,7	5,9	21,2	0,2	0,6
2008	0,7	1,3	0,3	0,7	5,7	21,4	0,2	0,7
2009	0,7	1,3	0,2	0,6	5,2	20,4	0,3	0,6
2010	0,7	1,3	0,3	0,7	5,3	19,9	0,2	0,7
2011	0,7	1,4	0,3	0,8	5,4	19,8	0,2	0,8
2012	0,7	1,3	0,3	0,7	5,3	19,6	0,3	0,7
2013	0,7	1,4	0,4	0,8	5,3	19,6	0,2	0,8
2014	0,7	1,3	0,3	0,7	5,1	18,7	0,2	0,8
2015	0,7	1,2	0,3	0,7	5,3	18,6	0,3	0,7
2016	0,6	1,2	0,3	0,7	5,3	18,7	0,2	0,7
2017	0,6	1,2	0,3	0,7	5,6	18,5	0,2	0,7
2018	0,6	1,2	0,3	0,7	5,5	19,7	0,3	0,7

Quelle: (58)
m: Männlich; w: Weiblich

Prävalenz

Angaben zur Prävalenz können dem RKI und der Datenbank des ZfKD lediglich für die häufigste der UC-Lokalisationen, dem Harnblasenkarzinom (C67), entnommen werden. Auch die Aufteilung nach Altersgruppen ist im Vergleich zur Inzidenz weniger detailliert möglich.

Für das Jahr 2018 weist das ZfKD eine 1-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom über alle Altersgruppen hinweg von 14.793 Patienten (3.515 Frauen und 11.278 Männer) aus. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt bei 50.251 Patienten (11.873 Frauen und 38.378 Männer) (siehe Tabelle 3-9). Analog zu den Inzidenzzahlen, geht aus diesen Daten hervor, dass Männer in allen Altersgruppen häufiger betroffen sind als Frauen. Insbesondere wird dieser Unterschied ab einem Alter von 55 Jahren ersichtlich. Hier ist die Prävalenz bei Männern gegenüber den Frauen um etwa das Dreifache erhöht (61). Zudem liegt eine leichte Überschätzung vor, da, wie bereits ausgeführt, nicht alle Tumore dem Urothel als ursprüngliche Lokalisation zugeordnet werden können.

Tabelle 3-9: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland für das Jahr 2018 nach Altersgruppen und Geschlecht

Altersgruppen (Jahre)	1-Jahres-Prävalenz (C67)			5-Jahres-Prävalenz (C67)		
	Weiblich	Männlich	Gesamt	Weiblich	Männlich	Gesamt
0-44	51	106	157	177	325	502
45-54	213	607	820	712	1.884	2.596
55-64	600	2.061	2.661	1.912	6.664	8.576
65-74	958	3.205	4.163	3.068	11.074	14.142
75 und älter	1.693	5.299	6.992	6.004	18.431	24.435
Gesamt	3.515	11.278	14.793	11.873	38.378	50.251
Quelle: (61)						

Sowohl die 1-Jahres-Prävalenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz ist für beide Geschlechter vom Jahr 2004 bis zum Jahr 2018 grundsätzlich konstant geblieben (siehe Tabelle 3-10) (61).

Es ist zu berücksichtigen, dass den jeweiligen Angaben zur Prävalenz unterschiedliche Kriterien zugrunde liegen können. So basiert die Berechnung der Prävalenz neben der Methode nach Pisani aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland auch auf den nach der Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten. In Abhängigkeit des Datenstandes werden in die Überlebenszeitberechnungen Register unterschiedlicher Regionen eingeschlossen. So gingen beispielsweise im aktuellen Bericht des RKI gegenüber des letzten verfügbaren Datenstandes im Jahr 2015 / 2016 alle Register mit Ausnahme von Berlin und Sachsen-Anhalt in die Auswertungen der Überlebensraten ein, wodurch eine Interpretierbarkeit der Daten bzw. der Veränderungen von Prävalenzen zwischen den Berichten generell erschwert

wird. Innerhalb einer Datenbankabfrage beim ZfKD werden einheitliche Parameter für die Abfrage über die jeweiligen Jahre zugrunde gelegt, wodurch es jedoch zu Schwankungen der Prävalenzen in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Datenbankabfrage kommen kann. Hierbei spielen neben der Vollständigkeit und Qualität der Daten auch Veränderungen der Daten durch verspätete Meldungen eine Rolle (7, 61).

Tabelle 3-10: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland von 2004–2018 nach Geschlecht; Altersgruppen: 0–75+

Jahr	1-Jahres-Prävalenz (C67)			5-Jahres-Prävalenz (C67)		
	Weiblich	Männlich	Gesamt	Weiblich	Männlich	Gesamt
2004	3.589	10.605	14.194	12.125	38.262	50.387
2005	3.577	9.817	13.394	12.374	38.405	50.779
2006	3.391	10.073	13.464	12.387	38.210	50.597
2007	3.694	10.272	13.966	12.742	38.359	51.101
2008	3.522	10.329	13.851	12.734	38.440	51.174
2009	3.360	10.113	13.473	12.510	37.937	50.447
2010	3.533	10.055	13.588	12.471	37.950	50.421
2011	3.431	10.075	13.506	12.504	37.766	50.270
2012	3.460	10.157	13.617	12.343	37.545	49.888
2013	3.461	10.303	13.764	12.325	37.513	49.838
2014	3.366	9.925	13.291	12.229	37.225	49.454
2015	3.323	10.178	13.501	12.046	37.266	49.312
2016	3.548	10.510	14.058	12.142	37.581	49.723
2017	3.201	10.164	13.365	11.852	37.465	49.317
2018	3.515	11.278	14.793	11.873	38.378	50.251
Quelle: (61)						

Mortalität

Angaben zur Mortalität (absolute Fallzahlen und altersstandardisierte Sterberate) des Urothelkarzinoms des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), der Harnblase (C67) und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) wurden von der Datenbank des ZfKD abgefragt.

Die Angaben zur Mortalität (absolute Fallzahlen und altersstandardisierte Sterberate) des Urothelkarzinoms des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), der Harnblase (C67) und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) beruhen auf den veröffentlichten Daten des RKI und auf der Datenbankabfrage des ZfKD. Die Fallzahlen einzelner Diagnosen sind zusammenfassend in Tabelle 3-11 dargestellt.

Im Jahr 2019 sind insgesamt 10.324 Personen (3.264 Frauen und 7.060 Männer) an einem Urothelkarzinom gestorben, davon 1.814 Frauen und 3.824 Männer an einem Harnblasenkarzinom (62, 7). Die altersstandardisierte Sterberate 2019 (nach Europastandard) je 100.000 Personen lag dementsprechend bei 1,6 für Frauen und 5,0 für Männer. Das mittlere Sterbealter betrug 82 Jahre bzw. 80 Jahre für Frauen und Männer (7). Für das Harnblasenkarzinom ist wiederum, analog zur Inzidenz und Prävalenz, von einer leichten Überschätzung auszugehen.

Die Mortalität steigt mit zunehmendem Alter, insbesondere bei Patienten, die über 70 Jahre alt sind, was die Angaben zur Inzidenz widerspiegelt (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-11: Mortalität (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+

Lokalisation	Mortalität in 2018		
	Weiblich	Männlich	Gesamt
Nierenbecken (C65)	67	86	153
Ureter (C66)	31	70	101
Harnblase (C67)	1.814	3.824	5.638
Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	1.352	3.080	4.432
Alle Lokalisationen des UC	3.264	7.060	10.324
Quelle: (62)			

Tabelle 3-12: Mortalität (Fallzahlen) des Urothelkarzinoms in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose

Altersgruppen (Jahre)	Nierenbecken (C65)		Ureter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	w	m	w	m	w	m	w	m
0–4	0	0	0	0	0	0	0	0
5–9	0	0	0	0	0	0	0	0
10–14	0	0	0	0	0	0	1	0
15–19	0	0	0	0	0	0	0	0
20–24	0	0	0	0	0	0	0	0
25–29	0	0	0	0	0	0	0	0
30–34	0	0	0	0	2	2	1	0
35–39	0	0	0	0	4	5	4	3
40–44	0	1	0	0	7	6	0	1
45–49	0	1	0	0	13	18	13	23
50–54	1	2	0	0	23	58	27	66
55–59	1	5	2	3	39	118	48	134
60–64	3	3	0	1	84	208	85	213
65–69	6	6	1	8	112	321	104	314
70–74	9	13	0	7	132	362	147	365
75–79	12	20	7	12	276	665	261	629
80–84	18	18	7	19	438	807	306	656
85 und älter	17	17	14	20	684	1.254	355	676
Quelle: (62)								

Die altersstandardisierte Sterberate (nach altem Europastandard) des Harnblasenkarzinoms ist seit dem Jahr 1999 über beide Geschlechter um etwa 40 % gesunken, während sie für das Nierenbecken- und Ureterkarzinom unverändert geblieben ist. Die Sterberaten für Karzinome sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane sind hingegen seit dem Jahr 1999 um etwa das Dreifache gestiegen (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Altersstandardisierte Sterberate des Urothelkarzinoms in Deutschland von 1999–2019 je 100.000 Einwohner (alter Europastandard) nach Geschlecht und Diagnose

Jahr	Nierenbecken (C65)		Ureter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	w	m	w	m	w	m	w	m
1999	0,1	0,2	0,0	0,1	2,4	9,0	0,4	1,3
2000	0,1	0,2	0,0	0,1	2,5	8,5	0,5	1,6
2001	0,1	0,2	0,0	0,1	2,2	7,9	0,5	1,6
2002	0,1	0,2	0,0	0,1	2,3	7,3	0,5	1,6
2003	0,1	0,2	0,0	0,1	2,2	7,7	0,6	1,7
2004	0,1	0,2	0,0	0,1	2,2	7,2	0,6	1,8
2005	0,1	0,2	0,1	0,1	2,2	6,9	0,6	1,9
2006	0,1	0,2	0,0	0,1	2,1	6,5	0,6	1,9
2007	0,1	0,3	0,0	0,1	2,1	6,5	0,7	2,0
2008	0,1	0,3	0,0	0,1	2,0	6,2	0,8	2,3
2009	0,1	0,2	0,0	0,1	1,8	6,0	0,9	2,6
2010	0,1	0,1	0,0	0,1	1,9	5,9	0,9	2,8
2011	0,1	0,1	0,0	0,1	1,9	6,6	0,9	2,9
2012	0,1	0,1	0,0	0,1	1,8	6,0	1,1	3,4
2013	0,1	0,1	0,0	0,1	1,8	6,0	1,1	3,6
2014	0,1	0,2	0,0	0,1	1,8	5,8	1,2	3,6
2015	0,1	0,1	0,0	0,1	1,8	5,7	1,3	3,6
2016	0,1	0,1	0,0	0,1	1,8	5,7	1,1	3,9
2017	0,1	0,2	0,0	0,1	1,8	5,2	1,3	3,9
2018	0,1	0,1	0,0	0,1	1,7	5,1	1,3	4,0
2019	0,1	0,1	0,0	0,1	1,6	5,0	1,4	4,1

Quelle: (63)
m: Männlich; w: Weiblich

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz über die nächsten 5 Jahre für das Urothelkarzinom

Für die Berechnung der zu erwartenden Veränderung der Inzidenz und Prävalenz über die nächsten 5 Jahre wurden die Angaben der Datenbank des ZfKD herangezogen. Für die Inzidenz und die Mortalität (siehe Tabelle 3-14) liegen Daten zu allen Lokalisationen des UC vor. Für die Prävalenz konnten lediglich die Daten des Harnblasenkarzinoms (C67) zugrunde gelegt werden (siehe Tabelle 3-10), da nur für diese Kodierung detaillierte epidemiologische Daten ausgewiesen werden. Auch wenn die Harnblasenkarzinome die Mehrheit der UC darstellen, resultiert diese Vorgehensweise in einer geringfügigen Unterschätzung.

Tabelle 3-14: Inzidenz und Sterbefälle des UC (Fallzahlen) in Deutschland für die Jahre 1999–2019 nach Geschlecht; Altersgruppen 0–85+

Jahr	Nierenbecken (C65)		Ureter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle
1999	913	147	416	67	14.808	5.946	729	868
2000	1.135	175	520	89	14.645	5.977	514	1.098
2001	1.192	194	584	81	15.341	5.582	575	1.132
2002	1.041	174	443	62	15.217	5.451	547	1.137
2003	1.066	182	645	86	16.326	5.652	638	1.345
2004	1.133	187	578	87	16.715	5.552	654	1.408
2005	1.209	206	596	96	16.103	5.585	577	1.470
2006	1.185	204	556	97	16.238	5.442	496	1.555
2007	1.266	259	628	71	16.504	5.604	487	1.738
2008	1.334	247	649	80	16.731	5.532	608	1.996
2009	1.311	188	582	88	16.201	5.353	620	2.336
2010	1.311	140	706	88	16.378	5.516	625	2.533
2011	1.404	156	730	98	16.305	5.937	664	2.603
2012	1.385	141	664	90	16.484	5.617	687	3.081
2013	1.432	163	810	90	16.805	5.757	671	3.336
2014	1.418	166	710	84	16.286	5.692	728	3.527
2015	1.405	169	736	117	16.779	5.835	711	3.618
2016	1.313	160	769	121	17.070	5.946	742	3.851
2017	1.280	195	738	116	17.232	5.706	705	4.012
2018	1.380	161	732	122	18.275	5.702	741	4.224
2019	–	153	–	101	–	5.638	–	4.432
Quelle: (64, 65)								

Sowohl für die Neuerkrankungen als auch die Sterbefälle kann über den Zeitverlauf eine leichte Zunahme beobachtet werden. Aus diesem Grund kann von einer konstanten Entwicklung der Prävalenz in der Zukunft ausgegangen werden (siehe Tabelle 3-14) (57).

Insgesamt können anhand der vorliegenden Datenbasis jedoch bezüglich der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz keine Aussagen mit ausreichender Sicherheit getroffen werden. Für das Jahr 2022 prognostiziert das RKI eine Anzahl an Neuerkrankungen in Höhe von 19.800 Patienten (5.200 Frauen und 14.600 Männern) mit einem Harnblasenkarzinom (C67) (7). Da zudem keine weiteren Publikationen bzw. Daten vorliegen, anhand derer eine genaue Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz abgeleitet werden könnte, wird nachfolgend der Mittelwert der letzten fünf Jahre (Jahre 2014–2018) für die Änderung in den nächsten 5 Jahren zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres- sowie 5-Jahres-Prävalenz des UC bis zum Jahr 2025

Jahr	Inzidenz					1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
	Nierenbecken (C65)	Ureter (C66)	Harnblase (C67)	Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	Gesamt (C65–C68)	Harnblase (C67)	Harnblase (C67)
2014	1.418	710	16.286	728	19.142	13.291	49.454
2015	1.405	736	16.779	711	19.631	13.501	49.312
2016	1.313	769	17.070	742	19.894	14.058	49.723
2017	1.280	738	17.232	705	19.955	13.365	49.317
2018	1.380	723	18.275	741	21.119	14.793	50.251
Mittelwert (2014–2018)	1.359	735	17.128	725	19.948	13.802	49.611
2022	1.359	735	17.128	725	19.948	13.802	49.611
2023	1.359	735	17.128	725	19.948	13.802	49.611
2024	1.359	735	17.128	725	19.948	13.802	49.611
2025	1.359	735	17.128	725	19.948	13.802	49.611
2026	1.359	735	17.128	725	19.948	13.802	49.611

Standard: Zahlen aus den Quellen (61, 64)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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 3-16: 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 (PADCEV™)	615–1.125	543–993

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Als Ausgangsbasis für die nachfolgende Herleitung der Zielpopulation werden die bisherigen G-BA Beschlüsse zur Zweitlinienbehandlung des mUC herangezogen, da seit Beschlussveröffentlichung keine grundlegend neue Evidenz mit Relevanz für die Herleitung der Zielpopulation veröffentlicht wurde. Die Herleitung der Zielpopulation kann aufgrund der eingeschränkten Datenlage für das zugrundeliegende AWG von Enfortumab Vedotin lediglich eine Schätzung darstellen, da keine öffentlichen Daten zum Anteil an Patienten aus deutschen Quellen, wie z. B. Registern, nach einer Vortherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor zur Verfügung stehen. Weiterhin können im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation auf Basis der G-BA Beschlüsse zur Zweitlinienbehandlung des mUC Krankheitsverläufe der Patienten, wie beispielsweise ein vorzeitiges Versterben oder auch patientenindividuelle Entscheidungen gegen eine weitere Therapie nach Krankheitsprogression, nicht adäquat abgebildet werden. Daher wird die ermittelte Größe der

Zielpopulation mit den Ergebnissen der EVOLVE-Studie, Versorgungsdaten aus Deutschland, verglichen. Die einzelnen Herleitungsschritte werden nachfolgend beschrieben, sowie die Rechenwege tabellarisch dargestellt.

Herleitung der Zielpopulation anhand der bisherigen G-BA Beschlüsse zur Zweitlinienbehandlung des mUC

Das AWG von Enfortumab Vedotin umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie sowie einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben. Eine platinhaltige Chemotherapie wird gemäß den deutschen Leitlinien als Therapiestandard für die Erstlinientherapie im Stadium IV angesehen. Nach einer Krankheitsprogression unter platinhaltiger Chemotherapie werden zur Zweitlinienbehandlung PD-(L)1-Inhibitoren empfohlen (15, 12). Die PD-(L)1-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab wurden bereits zur Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC nach einer vorherigen platinhaltigen Chemotherapie seitens des G-BA bewertet sowie eine einheitliche GKV-relevante Populationsgröße über alle Verfahren hinweg bestimmt. (66-68). Patienten mit einer Krankheitsprogression unter diesen Therapien erfüllen durch die vorherige Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor die Voraussetzung für eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin. Folglich können die G-BA Beschlüsse zu Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab als Grundlage für die weitere Herleitung der Zielpopulation im AWG von Enfortumab Vedotin herangezogen werden.

In Modul 3H zu Nivolumab leitet der pharmazeutische Unternehmer unter der Verwendung von Daten aus u. a. Deutschland eine Zielpopulation in Höhe von 1.708–2.189 Patienten bzw. 1.460–1.872 GKV-Patienten her (69). Im Beschluss über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie zu Nivolumab (neues AWG: Urothelkarzinom) vom 21.12.2017 folgte der G-BA dieser Berechnung und gab eine Spanne von ca. 1.500-1.900 GKV-Patienten in der Zielpopulation im Beschluss an (66). Diese Spanne legte der G-BA ebenfalls in den Beschlüssen zu Pembrolizumab und Atezolizumab im Jahr 2018 fest (67, 68).

Ausgehend von der im Modul 3H des Dossiers zu Nivolumab hergeleiteten Spanne der Patienten mit Eignung für eine PD-(L)1-Inhibitor-Therapie nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie muss in einem weiteren Schritt noch auf die Patienten mit einer Krankheitsprogression unter PD-(L)1-Inhibitor eingeschränkt werden.

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit einer Krankheitsprogression unter einem PD-(L)1-Inhibitor (Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab) stehen Daten aus den klinischen Zulassungsstudien zur Verfügung (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression unter einer PD-(L)1-Inhibitor-Therapie nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie auf Basis der Zulassungsstudien

Studie	PD-(L)1-Inhibitor	Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression	Quelle
CA209-032	Nivolumab	36,0 %	(70)
CA209-275	Nivolumab	38,9 %	(70)
Keynote 045	Pembrolizumab	48,5 %	(71)
IMvigor211	Atezolizumab	51,4 %	(72)

Wie der Tabelle 3-17 entnommen werden kann, beträgt die Spanne des Anteils an Patienten mit einer Krankheitsprogression unter einem PD-(L)1-Inhibitor nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie 36,0 % (Nivolumab) bis 51,4 % (Atezolizumab) im Rahmen der klinischen Zulassungsstudien.

Bezogen auf die Spanne in Höhe von 1.708–2.189 Patienten mit einer PD(L)1-Inhibitor-Therapie nach platinhaltiger Chemotherapie, ergibt sich bei einem Anteil in Höhe von 36,0 % bis 51,4 % (Anteil an Patienten mit einer Krankheitsprogression unter PD(L)1-Inhibitor) eine Zielpopulation von insgesamt 615–1.125 Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin. Damit die ermittelte Anzahl an Patienten alle im gleichen Kalenderjahr für eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin infrage kommen würde, müsste eine Krankheitsprogression bei den Patienten in den PD-(L)1-Inhibitor-Studien innerhalb desselben Jahres eingetreten sein. Die Anzahl an Patienten stellt aufgrund dieser Unsicherheit eher eine Überschätzung der Patientenzahlen dar.

GKV-versicherte Patienten die in das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin fallen.

Um den relevanten GKV Anteil zu ermitteln, wurden für die Berechnung der Zielpopulation die aktuellen Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes für Deutschland vom 30.06.2021 (83.129.285 Personen), sowie die Ergebnisse der GKV-Statistik KM1 (73.402.960 Personen, in der GKV, inkl. mitversicherter Angehöriger) mit Stand vom November 2021 herangezogen (73, 74).

Demnach beträgt der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung 88,3 %. Demzufolge ergibt sich eine Zielpopulation in Höhe von 543–993 GKV-Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Urothelkarzinom, die eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Herleitung der Zielpopulation der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben

Zeile	Quelle	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil		Berechnung
			Min.	Max.	
Anzahl an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC und vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, die einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten					
(1)	(66)	Lokal fortgeschrittene oder metastasierte UC-Patienten mit vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, die einen PD(L)1-Inhibitor erhalten.	1.708	2.189	
Anteil an Patienten bzw. Anzahl an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC mit Krankheitsprogression unter PD-(L)1-Inhibitor nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie					
(2)	(75, 76, 66)	Anteil an lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC-Patienten mit Krankheitsprogression unter einem PD-(L)1-Inhibitor	36,0 %	51,4 %	
(3)		Anzahl an lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC-Patienten mit einer Krankheitsprogression unter einem PD-(L)1-Inhibitor (= Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin)	615	1.125	(1) multipliziert mit 36,0 % bzw. 51,4 % aus (2)
Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin in der GKV					
(4)	(74, 73)	Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung	88,3 %	88,3 %	
(5)		GKV-versicherte Patienten im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin	543	993	(3) multipliziert mit 88,3 % aus (4)
Quelle: (77)					
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Death Receptor-1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1					

Herleitung der Zielpopulation auf Basis der EVOLVE-Studie

Die Herleitung der Zielpopulation auf Basis der bisherigen G-BA Beschlüsse wird nachfolgend mit der ermittelten Populationsgröße anhand eines durchgeführten Chart-Reviews im Rahmen der EVOLVE-Studie verglichen. Im Gegensatz zum literaturbasierten Ansatz berücksichtigen die in der EVOLVE-Studie erhobenen deutschen Versorgungsdaten, dass Patienten während ihres Krankheitsverlaufes versterben oder auch nach der starken Vortherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor keine aktive Behandlung mehr erhalten.

Ziel der Studie EVOLVE war die Erhebung epidemiologischer Daten (u. a. Inzidenz, Prävalenz) im metastasierten Krankheitsstadiums des Urothelkarzinoms (Stadium IV) sowie die Erfassung von Patientencharakteristika und Behandlungsalgorithmen (retrospektive

Erhebung von der aktuellen Behandlungslinie bis zur Erstbehandlung des Primärtumors oder der Erstlinienbehandlung), um die Zielpopulation im AWG von Enfortumab Vedotin herleiten zu können. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde die Studie EVOLVE in zwei Teilen aufgesetzt (78).

Im ersten Teil der EVOLVE-Studie wurde die Inzidenz / Prävalenz im Stadium IV nach Vorbehandlung ermittelt und eine repräsentative Stichprobe an Zentren (Universitätskliniken, öffentliche Krankenhäuser und niedergelassene Praxen von Onkologen bzw. Uroonkologen) durch eine umfassende webbasierte Recherche identifiziert. Die Leistungserbringer meldeten ihre UC-Patienten im Stadium IV (behandelt / neu begonnen) einschließlich der Anzahl an Taxan/Vinflunin/Cisplatin-behandelten Patienten nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor im Studienzeitraum 01. Juli 2020 bis 31. Dezember 2020 (78).

Im zweiten Teil der EVOLVE-Studie wurden zur Bestimmung der Patienten, die für Enfortumab Vedotin infrage kommen, Patientenakten aus 59 Zentren retrospektiv und anonymisiert ausgewertet, welche die Verteilung der relevanten Leistungserbringer in Deutschland widerspiegeln. Es wurden innerhalb der Zentren alle mUC-Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen dem 01. Juli 2020 und 31. Dezember 2020 behandelt wurden. Geeignet für Enfortumab Vedotin galten alle Patienten, die sowohl eine platinbasierte als auch eine PD-(L)1-Inhibitor-Behandlung abgeschlossen haben. Diese Kriterien erfüllten insgesamt 501 Patienten der Stichprobe (78).

Von den 501 Patienten wurden 342 Patienten (68,3 %) in der Erstlinie, 131 Patienten (26,1 %) in der Zweitlinie, 24 Patienten (4,8 %) in Drittlinie und 4 Patienten (0,8 %) in der Viertlinie im 2. Halbjahr 2020 erfasst. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Urothelkarzinoms wurden 215 Patienten (42,9 %) dem UICC-Stadium 0 bis III zugeordnet und erhielten eine Erstbehandlung des Primärtumors. Die restlichen 286 Patienten (57,1 %) wurden in das UICC-Stadium IV eingestuft und begannen die Behandlung direkt in der Erstlinie des metastasierten Stadiums. Von den 501 Patienten waren insgesamt 49 Patienten mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor vorbehandelt, was einem Anteil von 9,8 % entspricht (78).

Um nachfolgend die Anzahl an Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin zu erhalten, muss die relevante Patientenpopulation in Höhe von 9,8 % aus dem Chart-Review auf die in der EVOLVE-Studie ermittelte Prävalenz übertragen werden. Die Prävalenz wurde auf der Basis von Angaben aus 86 Therapieeinrichtungen (8 Universitätskliniken, 40 nicht-universitäre Krankenhäuser, 26 niedergelassene Onkologen, 12 niedergelassene Urologen), in den 1.092 mUC-Patienten im 2. Halbjahr 2020 behandelt wurden, auf 6.851 Patienten geschätzt (78).

Um die 1-Jahres-Prävalenz zu ermitteln, wurde die Urothelkarzinom-Stichprobe aus dem TherapieMonitor (Prävalenz 1. Halbjahr 2020 ohne Behandlung im 2. Halbjahr 2020) genutzt, um mittels Skalierungsfaktor (Minimum: 1,146 bzw. Maximum: 1,263; dokumentierte Patienten im 2. Halbjahr + nicht erfasste Patienten im 1. Halbjahr geteilt durch dokumentierte

Patienten im 2. Halbjahr (78)) von der Halbjahresprävalenz die 1-Jahres-Prävalenz 2020 zu schätzen. Die 1-Jahres-Prävalenz des mUC im Jahr 2020 beträgt gemäß EVOLVE-Studie 7.849 bis 8.656 Patienten. Berücksichtigt man den Anteil (9,8 %) an Patienten, die bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, so ergibt sich eine Zielpopulation in Höhe von 769 bis 848 Patienten im AWG von Enfortumab Vedotin. Unter Berücksichtigung des zuvor hergeleiteten GKV-Anteils von 88,3 % ergibt sich eine relevante GKV-Population von 679 bis 749 Patienten (78).

Tabelle 3-19: Herleitung der Zielpopulation auf Basis der EVOLVE-Studie

Zeile	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil		Berechnung
		Min.	Max.	
Part I: Primäre Datenerhebung – Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz				
(1)	Anzahl UC-Patienten im Stadium IV, welche gemäß Befragung von 86 Zentren im 2. Halbjahr 2020 behandelt wurden.	1.092	1.092	
(2)	Anzahl an versorgungsrelevanten Zentren in Deutschland	615	615	
(3)	Prävalente Patienten im 2. Halbjahr 2020	6.815	6.815	Gewichtung von (1) pro Versorgungssektor aus (2)
(4)	1-Jahres-Prävalenz (Hochrechnung auf die nicht erfassten Patienten im 1. Halbjahr 2020 mittels Skalierungsfaktor 1,146 [Min.] und 1,263 [Max])	7.849	8.656	(3) multipliziert mit 1,146 bzw. (3) multipliziert mit 1,263*
Part II: Chart-Review – Ermittlung der Patienten, die mit einer platinbasierten Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor vorbehandelt wurden				
(5)	Retrospektive Auswertung von UC-Patienten im Stadium IV auf Basis von 59 Zentren (Zeitraum: 01. Juli 2020 und 31. Dezember 2020)	501	501	
(6)	UC-Patienten im Stadium IV, die mit einer platinbasierten Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor vorbehandelt wurden.	49	49	
(7)	Anteil an UC-Patienten im Stadium IV, die mit einer platinbasierten Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor vorbehandelt wurden	9,8 %	9,8 %	(6) geteilt durch (5) multipliziert mit 100
Bestimmung der Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin				
(8)	Anzahl an Patienten, die im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin infrage kommen.	769	848	(7) multipliziert mit 7.849 bzw. 8.656 aus (4)
Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin in der GKV				
(9)	Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung	88,3 %	88,3 %	
(10)	GKV-versicherte Patienten im Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin	679	749	(8) multipliziert mit 88,3 % aus (9)

Zeile	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil		Berechnung
		Min.	Max.	
Quelle: (78)				
*Berechnung mittels ungerundeter Werte				
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Death Receptor-1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1				

Fazit

Die anhand der EVOLVE-Studie (Versorgungsdatenanalyse in Deutschland) ermittelte Zielgröße an Patienten, die für eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin infrage kommt (679 bis 749 GKV-Patienten), liegt innerhalb der Spanne der Herleitung der Zielpopulation ausgehend von den Zweitlinienbeschlüssen des G-BA (543 bis 993 GKV-Patienten). Die Schätzung der Patientenzahlen für Enfortumab Vedotin wird unter Berücksichtigung beider Herleitungsverfahren daher insgesamt als plausibel eingestuft. Somit kommen schätzungsweise 543 bis 993 GKV-Patienten für eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin infrage.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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 (PADCEV™)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	beträchtlich	543–993

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, ergibt sich für Enfortumab Vedotin eine Zielpopulation in Höhe von 543–993 GKV-versicherten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC, die eine vorherige platinhaltige Chemotherapie sowie eine PD-(L)1-Inhibitor-Therapie erhalten haben.

Die vorliegende Nutzenbewertung untersucht den Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunin). Enfortumab Vedotin zeigt in der zugrundeliegenden Zielpopulation auf Basis der Studie EV-301 einen beträchtlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC-Patienten, die eine vorherige platinhaltige Chemotherapie sowie eine PD-(L)1-Inhibitor-Therapie erhalten haben, ergibt sich insbesondere durch den statistisch signifikanten Überlebensvorteil (Senkung des Risikos zu versterben um 30 %). Dieser wird durch das Erreichen einer Gesamtansprechrate von 41% sowie der erheblichen Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 37 % gestützt (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.1).

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Suche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug zum deutschen Versorgungskontext.

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert maßgeblich auf einschlägigen Publikationen zum metastasierten Urothelkarzinom sowie relevanten Leitlinien im zugrundeliegenden AWG. Hierzu wurde in Literatur- und Leitliniendatenbanken relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur gesichtet. Weiterhin wurde auf die Fachinformationen der im AWG zugelassenen Arzneimittel sowie auf relevante Primärliteratur zurückgegriffen.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Für den Abschnitt 3.2.2 wurden Quellen für das Indikationsgebiet herangezogen, welche den dringenden therapeutischen Bedarf im Indikationsgebiet aufzeigen. Hierbei wurden u. a. relevante Leitlinien und Publikationen zu Studiendaten, Kantar Health Daten und weitere relevante Publikationen verwendet.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung des Abschnittes 3.2.3 waren die Daten des RKI in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zu Krebs in Deutschland aus dem Jahr 2017/2018. Zusätzlich wurden ergänzende Daten zum Thema Urothel- / Harnblasenkarzinom aus Datenbankabfragen beim RKI / ZfKD herangezogen.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Für die Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5 wurden die bisherigen G-BA Beschlüsse zur Zweitlinienbehandlung im AWG und die den Beschlüssen zugrundeliegenden Studien herangezogen. Weiterhin wurden Versorgungsdaten aus Deutschland anhand der EVOLVE-Studie einbezogen.

Des Weiteren wurden für die Berechnung des GKV-Anteils die Kennzahlen der GKV mit Stand von Juni 2021 sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland zum 30.06.2021 (basierend auf dem Zensus 2011) herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.
2. Lindemann-Docter, K. Pathologie der Harnblasentumoren. TumorDiagnostik & Therapie 2019; 40(09): 576-583.
3. Fernández, M. I., Schultz, M. Urothelkarzinom der Harnblase: Klassifikation. In: Michel, M. S., Thüroff, J. W., Janetschek, G., Wirth, M., editors.: Die Urologie. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2014: 1-12.
4. Sanli, O., Dobruch, J., Knowles, M. A., Burger, M., Alemozaffar, M. et al. Bladder cancer. Nature Reviews Disease Primers 2017; 3(1): 17022.
5. Cancer.Net®. Bladder Cancer: Introduction [online]. Stand: 09.2020. URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction> [Zugriff: 14.01.2022]. 2020.
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022. Kapitel II. Neubildungen (C00-D48) - Bösartige Neubildungen der Harnorgane (C64-C68). [online]. Stand: 17.09.2021. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c64-c68.htm> [Zugriff: 14.01.2022]. 2021.
7. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 29.11.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 28.12.2021]. 2021.
8. Shinagare, A. B., Ramaiya, N. H., Jagannathan, J. P., Fennessy, F. M., Taplin, M.-E. et al. Metastatic Pattern of Bladder Cancer: Correlation With the Characteristics of the Primary Tumor. American Journal of Roentgenology 2011; 196(1): 117-122.
9. Wang, P., Zang, S., Li, G., Qu, W., Li, S. et al. The role of surgery on the primary tumor site in bladder cancer with distant metastasis: significance of histology type and metastatic pattern. Cancer Medicine 2020; 9(24): 9293-9302.
10. Berdik, C. Unlocking bladder cancer. Nature 2017; 551(7679): S34-S35.
11. Witjes, J. A., Bruins, H. M., Carrión, A., Cathomas, R., Compérat, E. et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. Stand: 03.2022. URL: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/> [Zugriff: 10.03.2022]. 2022.

12. de Wit, M., Bauernhofer, T., Bokemeyer, C., Grimm, M.-C., Hoffmann, W. et al. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 20.04.2021]. 2019.
13. Zhao, M., He, X.-L., Teng, X.-D. Understanding the molecular pathogenesis and prognostics of bladder cancer: an overview. *Chin J Cancer Res* 2016; 28(1): 92-98.
14. Dworschak, P. Harnblasenkarzinom [online]. Stand: 09.09.2019. URL: <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/harnblasenkarzinom> [Zugriff: 14.01.2022]. 2019.
15. Retz, M., Gschwend, J. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 – März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL [online]. Stand: 01.03.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf [Zugriff: 19.04.2021]. 2020.
16. Martini, T. Urothelkarzinom der Harnblase: Diagnostik. In: Michel, M. S., Thüroff, J. W., Janetschek, G., Wirth, M., editors.: *Die Urologie*. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2015: 711-719.
17. de Wit, M., Gruber, G., Gschwend, J., Maisch, P., Niegisch, G. et al. Blasenkrebs. Eine Leitlinie für Patientinnen und Patienten (Mai 2017). Patientenleitlinie [online]. Stand: 05.2017. URL: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Blasenkrebs_Patientenleitlinie_DeutscheKrebshilfe.pdf [Zugriff: 14.01.2022]. 2017.
18. Reis, H., Szarvas, T., Grünwald, V. Prädiktive Biomarker in der onkologischen Uropathologie. *Der Pathologe* 2019; 40(3): 264-275.
19. Wirtz, R. M., Fritz, V., Stöhr, R., Hartmann, A. Molekulare Klassifikation des Harnblasenkarzinoms. *Der Pathologe* 2016; 37(1): 52-60.
20. Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., Reuter, V. E. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology* 2016; 70(1): 106-119.
21. Kamat, A. M., Hahn, N. M., Efstathiou, J. A., Lerner, S. P., Malmström, P. U. et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016; 388(10061): 2796-2810.
22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-O-3 [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-o-3/> [Zugriff: 07.05.2021]. 2021.
23. Ghatalia, P., Zibelman, M., Geynisman, D. M., Plimack, E. Approved checkpoint inhibitors in bladder cancer: which drug should be used when? *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1-10.

24. Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P., Oosterlinck, W., Witjes, J. A., Bouffouix, C. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European Urology* 2006; 49(3): 466-5; discussion 475-7.
25. Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Gontero, P., Liedberg, F. et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) [online]. Stand: 2021. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-2021V2.pdf> [Zugriff: 15.07.2021]. 2021.
26. Wallmeroth, A., Wagner, U., Moch, H., Gasser, T. C., Sauter, G. et al. Patterns of Metastasis in Muscle-Invasive Bladder Cancer (pT2–4): An Autopsy Study on 367 Patients. *Urologia Internationalis* 1999; 62(2): 69-75.
27. Coleman, R. E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27(3): 165-176.
28. Bharmal, M., Guenther, S., Kearney, M. Epidemiology of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer In The US, Europe And Japan. *Value in Health* 2017; 20(9): A419.
29. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C67: Blasenkarzinom. Survival [online]. Stand: 27.01.2021. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67__G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf [Zugriff: 26.04.2021]. 2021.
30. Taguchi, S., Nakagawa, T., Hattori, M., Niimi, A., Nagata, M. et al. Prognostic factors for metastatic urothelial carcinoma undergoing cisplatin-based salvage chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2013; 43(9): 923-928.
31. Sonpavde, G., Pond, G. R., Fougeray, R., Choueiri, T. K., Qu, A. Q. et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials. *European Urology* 2013; 63(4): 717-723.
32. Niegisch, G., Fimmers, R., Siener, R., Park, S. I., Albers, P. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *European Urology* 2011; 60(5): 1087-96.
33. Chin, J. L., Siddiqui, K. M., Tran, K. C. Chapter 10 - Metastatic Bladder Cancer. In: Ahmad, A., editor.: *Introduction to Cancer Metastasis*. Academic Press. 2017: 177-198.
34. Pham, H., Torres, H., Sharma, P. Mental health implications in bladder cancer patients: A review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019; 37(2): 97-107.
35. Roche Registration GmbH. Tecentriq® 840 mg/1.200 mg: Fachinformation [online]. Stand: 02.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
36. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.

37. Merck Sharp & Dohme B. V. KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
38. Accord Healthcare B.V. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2021.
39. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2020.
40. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
41. Pierre Fabre Medicament. Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
42. AqVida GmbH. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2018.
43. Flaig, T. W., Spiess, P. E., Agarwal, N., Bangs, R., Boorjian, S. A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 6.2021 – December 6, 2021 [online]. Stand: 06.12.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf [Zugriff: 17.01.2022]. 2021.
44. Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R. et al. BLADDER CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP. Annals of Oncology 2021.
45. Narayan, V., Kahlmeyer, A., Dahm, P., Skoetz, N., Risk, M. C. et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. A Cochrane Rapid Review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 7(7): Cd012838.
46. Merck Europe B.V. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
47. Astellas Pharma Europe Ltd. Non-Interventional Final Study Report - EVOLVE Germany: Real world evidence to demonstrate incidence / prevalence, demographic and clinical characteristics and clinical management associated with Urothelial Cancer Stage IV patients in Germany Stand: 20.09.2021. 2021.

48. Bellmunt, J., Choueiri, T. K., Fougeray, R., Schutz, F. A., Salhi, Y. et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(11): 1850-1855.
49. Zacharis, A., Grüllich, C. Die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. *Der Urologe* 2020; 59(7): 797-803.
50. Cheeseman, S., Thompson, M., Sopwith, W., Godden, P., Seshagiri, D. et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Frontiers in Oncology* 2020; 10: 167.
51. Niegisch, G., Gerullis, H., Lin, S. W., Pavlova, J., Gondos, A. et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *Journal of Cancer* 2018; 9(8): 1337-1348.
52. Zschäbitz, S., Niegisch, G. Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms. *Der Urologe* 2020; 59(7): 804-809.
53. Bellmunt, J., Fougeray, R., Rosenberg, J. E., von der Maase, H., Schutz, F. A. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2013; 24(6): 1466-1472.
54. Sideris, S., Aoun, F., Zanaty, M., Martinez, N. C., Latifyan, S. et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. *Molecular and Clinical Oncology* 2016; 4(6): 1063-1067.
55. McCaffrey, J. A., Hilton, S., Mazumdar, M., Sadan, S., Kelly, W. K. et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(5): 1853-1857.
56. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Geschlecht, Fallzahlen für das Jahr 2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html;jsessionid=4C67E4099F8FA2036228CF63AEAB1519.1_cid298 [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.
57. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Geschlecht, Alter und Diagnose, Fallzahlen für das Jahr 2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html;jsessionid=4C67E4099F8FA2036228CF63AEAB1519.1_cid298 [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.

58. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Geschlecht und Diagnose, altersstandardisierte Rate für die Jahre 1999-2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.
59. Giedl, J., Wild, P. J., Stoehr, R., Junker, K., Boehm, S. et al. Urotheltumoren bei Kindern und Jugendlichen { < 20 Jahre) haben nur selten molekulare Veränderungen und eine gute Prognose. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2006; 90: 253-263.
60. Owen, H. C., Giedl, J., Wild, P. J., Fine, S. W., Humphrey, P. A. et al. Low frequency of epigenetic events in urothelial tumors in young patients. Journal of Urology 2010; 184(2): 459-463.
61. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Harnblase (C67). 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für die Jahre 1999-2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Mortalität nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für das Jahr 2019 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.
63. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Mortalität nach Geschlecht und Diagnose, altersstandardisierte Rate für die Jahre 1999-2019 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.
64. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Diagnose, Fallzahlen für die Jahre 1999-2018 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Mortalität nach Diagnose, Fallzahlen für die Jahre 1999-2019 in Deutschland. [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 21.12.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf [Zugriff: 20.01.2022]. 2017.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3257/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_BAnz.pdf [Zugriff: 24.09.2021]. 2018.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (Urothelkarzinom) [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3256/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_BAnz.pdf [Zugriff: 24.09.2021]. 2018.
69. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 3 H [online]. Stand: 30.06.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1983/2017-06-30_Modul3H_Nivolumab.pdf [Zugriff: 24.09.2021]. 2017.
70. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 4 H [online]. Stand: 30.06.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1984/2017-06-30_Modul4H_Nivolumab.pdf [Zugriff: 04.05.2021]. 2017.
71. Bellmunt, J., de Wit, R., Vaughn, D. J., Fradet, Y., Lee, J. L. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376(11): 1015-1026.
72. Powles, T., Duran, I., van der Heijden, M. S., Loriot, Y., Vogelzang, N. J. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10122): 748-757.
73. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - November 2021 [online]. Stand: 01.12.2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_November_2021_bf.pdf [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.

74. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. Stand: 30.06.2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff: 03.01.2022]. 2021.
75. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4B [online]. Stand: 06.09.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2072/2017-09-06_Modul4B_Pembrolizumab.pdf [Zugriff: 24.07.2021]. 2017.
76. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Atezolizumab (Tecentriq®). Modul 4 C [online]. Stand: 25.09.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2121/2017-09-25_Modul4C_Atezolizumab.pdf [Zugriff: 04.05.2021]. 2017.
77. Astellas Pharma GmbH. Herleitung der Zielpopulation. Stand: 2022. 2022.
78. OncologyInformationService (O.I.s). STROSA-Bericht: Analyse zur Bestimmung von Anzahl der behandelten erwachsenen Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV zur Unterstützung einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGBV. Stand: 16.11.2021. 2021.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	in Zyklen (alle vier Wochen)	39,0 (1x am Tag 1, 8 und 15 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)	3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monochemotherapien</i>				
Cisplatin Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	in Zyklen (alle drei oder vier Wochen)	13,0 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 13,0 Zyklen à 28 Tage) oder 17,4 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	1
Cisplatin Dosierungsschema 2		in Zyklen (alle drei oder vier Wochen)	65,0 (5 Tage lang je Zyklus bei 13,0 Zyklen à 28 Tage) oder 87,0 (5 Tage lang je Zyklus bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 17,4 Zyklen á 21 Tage)	1
Paclitaxel		in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 17,4 Zyklen á 21 Tage)	1
Vinflunin		in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4 (1x am 1. Tag je Zyklus bei 17,4 Zyklen á 21 Tage)	1
Kombinationschemotherapien				
Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 39,0 (1x am Tag 1, Tag 8 und Tag 15 bei 13,0 Zyklen á 28 Tage)	<u>Gemcitabin:</u> 3
		<u>Cisplatin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Cisplatin:</u> 13,0 (1x am Tag 1 bei 13,0 Zyklen á 28 Tage)	<u>Cisplatin:</u> 1
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 12,0 (1x am Tag 1 und Tag 8 bei 6,0 Zyklen á 21 Tage)	<u>Gemcitabin:</u> 2
		<u>Docetaxel:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Docetaxel:</u> 6,0 (1x am Tag 8 bei 6,0 Zyklen á 21 Tage)	<u>Docetaxel:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 12,0–18,0 (1x am Tag 1 und Tag 8 bei 6,0 bis 9,0 Zyklen à 21 Tage)	<u>Gemcitabin:</u> 2
		<u>Docetaxel:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Docetaxel:</u> 6,0–9,0 (1x am Tag 8 bei 6,0 bis 9,0 Zyklen à 21 Tage)	<u>Docetaxel:</u> 1
Gemcitabin + Paclitaxel		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 12,0 (1x am Tag 1 und Tag 8 bei 6,0 Zyklen à 21 Tage)	<u>Gemcitabin:</u> 2
		<u>Paclitaxel:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Paclitaxel:</u> 6,0 (1x am 1. Tag bei 6,0 Zyklen à 21 Tage)	<u>Paclitaxel:</u> 1
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)		<u>Methotrexat:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Methotrexat:</u> 39,0 (1x am Tag 1, Tag 15 und Tag 22 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)	<u>Methotrexat:</u> 3
		<u>Vinblastin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Vinblastin:</u> 39,0 (1x am Tag 2, Tag 15 und Tag 22 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)	<u>Vinblastin:</u> 3
		<u>Doxorubicin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Doxorubicin:</u> 13,0 (1x am Tag 2 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)	<u>Doxorubicin:</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC) (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Cisplatin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Cisplatin:</u> 13,0 (1x am Tag 2 bei 13,0 Zyklen à 28 Tage)	<u>Cisplatin:</u> 1
Best Supportive Care				
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Kontinuierlich	365	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i>; UC: Urothelkarzinom.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-21 beinhaltet den Behandlungsmodus, die Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung für das zu bewertende Arzneimittel Enfortumab Vedotin sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 31. August 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-203) legte der G-BA für das vorliegende AWG folgende ZVT fest (1):

„a) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben und die für eine Chemotherapie geeignet sind:

- *Vinflunin Monotherapie*

oder

- *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin*

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten / adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben und die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind:

- *Best-Supportive-Care“*

Abweichend von der vom G-BA festgelegten ZVT, wird die nachfolgende ZVT herangezogen (siehe weitere Ausführungen hierzu in Abschnitt 3.1):

- *Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinblastin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Best Supportive Care*

Für die Wirkstoffe wurden die aktuell gültigen Fachinformationen bzw. der im Versorgungsalltag übliche Behandlungsmodus im AWG zugrunde gelegt. Bei allen Therapien, mit Ausnahme des BSC, handelt es sich um Behandlungen, welche in Zyklen verabreicht werden und von unterschiedlicher Behandlungsdauer je Behandlung sind. Ist für die Wirkstoffe keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen. Basierend auf dieser Annahme kann von einer tendenziellen Überschätzung der Jahrestherapiekosten ausgegangen werden.

Nachfolgend wird das zu bewertende Arzneimittel sowie die ZVT hinsichtlich der verfügbaren Darreichungsformen und Wirkstärken charakterisiert. Die Angaben beziehen sich nur auf den Regelfall, patientenindividuelle Anpassungen werden nicht einbezogen. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparates werden jeweils die größten verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Kostenberechnung gemäß des Wirtschaftlichkeitsprinzips herangezogen. Sofern verschiedene Wirkstärken oder Packungsgrößen eines Wirkstoffes in Kombination infrage kommen, wurde darauf geachtet, die günstigste Kombination aus den benötigten Wirkstärken eines Herstellers zu wählen.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe

Zu bewertendes Arzneimittel (Enfortumab Vedotin)

Enfortumab Vedotin (PADCEV™) wird gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht, bis eine Krankheitsprogression oder unakzeptable Toxizität auftritt. Enfortumab Vedotin darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Die Dosierung erfolgt dabei in

Abhängigkeit des Körpergewichts. Die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/kg (bis zu einer maximalen Dosierung von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg). Sofern unerwünschte Ereignisse auftreten, kann der Fachinformation ein Schema für die Dosisreduzierung entnommen werden (2). Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 39,0 Behandlungstage pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Mono- oder Kombinationschemotherapien (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Vinflunin, Paclitaxel oder Docetaxel) und Best Supportive Care.

Monochemotherapien

Cisplatin

Cisplatin ist laut der Fachinformation (z. B. Cisplatin Accord 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt. Für die Anwendungen als Monotherapie werden zwei alternative Dosierungsregime angeführt. Das Schema 1 wird als Einzeldosis in der Dosierung von 50 bis 120 mg/m² Körperoberfläche (KOF) intravenös als verdünnte Lösung über 6-8 Stunden in einem drei- bis vierwöchigen Zyklus gegeben. Bei einer Zyklusdauer von 21 bis 28 Tagen ergeben sich 13,0 bis 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 13,0 bis 17,4 Behandlungstage pro Jahr. Im Schema 2 wird eine Dosierung von 15 bis 20 mg/m² KOF pro Tag über fünf Tage intravenös als verdünnte Lösung über 6-8 Stunden alle drei bis vier Wochen verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 bis 28 Tagen ergeben sich 13,0 bis 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 65,0 bis 87,0 Behandlungstage pro Jahr (3).

Docetaxel

Docetaxel wird mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF pro Gabe am Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine intravenöse einstündige Infusion im zugrundeliegenden AWG verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr (4, 5).

Paclitaxel

Paclitaxel wird mit einer Dosierung von 175 mg/m² KOF pro Gabe am Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine dreistündige intravenöse Infusion in der klinischen Praxis im vorliegenden Therapiesetting verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr (4, 5).

Vinflunin

Vinflunin ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung angezeigt. Gemäß Fachinformation wird Vinflunin (Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) in einer Dosierung von 320 mg/m² KOF in einem dreiwöchigen Zyklus als 20-minütige intravenöse Infusion nach Verdünnung angewendet. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr (6).

Kombinationschemotherapien

Gemcitabin + Cisplatin

Die Kombinationstherapie aus Gemcitabin + Cisplatin wird bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Harnblasenkarzinom angewendet. In der Fachinformation (z. B. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) wird für Gemcitabin eine Dosierung von 1.000 mg/m² KOF pro Gabe als 30-minütige intravenöse Infusion an Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen und einer dreimaligen Gabe pro Zyklus ergeben sich für Gemcitabin 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 39,0 Behandlungstage pro Jahr. Für Cisplatin wird eine Dosierung von 70 mg/m² KOF pro Gabe am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 eines vierwöchigen Zyklus empfohlen. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich für Cisplatin 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 13,0 Behandlungstage pro Jahr (7).

Gemcitabin + Docetaxel

Für die Kombinationschemotherapie Gemcitabin + Docetaxel sind im klinischen Alltag des AWG unterschiedliche Dosierschemas zu finden.

Gemcitabin wird gemäß dem Dosierungsschema 1 in einer Dosierung von 800 mg/m² KOF pro Gabe am Tag 1 und 8 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine 30-minütige intravenöse Infusion für 6,0 Zyklen angewendet. Bei zwei Gaben pro Zyklus ergeben sich 12,0 Behandlungstage pro Jahr. Docetaxel wird laut Dosierungsschema 1 in einer Dosierung von 85 mg/m² am Tag 8 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine einstündige Infusion angewendet. Bei einer Gabe pro Zyklus ergeben sich 6,0 Behandlungstage pro Jahr (8).

Gemäß Dosierungsschema 2 wird Gemcitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF pro Gabe am Tag 1 und 8 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine 30-minütige intravenöse Infusion für 6,0–9,0 Zyklen gegeben. Bei zwei Gaben pro Zyklus ergeben sich 12,0–18,0 Behandlungstage pro Jahr. Die Dosierung für Docetaxel beträgt gemäß dem Dosierungsschema 2 75 mg/m² KOF pro Gabe und wird am Tag 8 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine einstündige intravenöse Infusion für 6,0–9,0 Zyklen verabreicht. Bei einer Gabe pro Zyklus ergeben sich 6,0–9,0 Behandlungstage pro Jahr (9).

Gemcitabin + Paclitaxel

Gemcitabin wird als Teil einer Kombinationstherapie mit Paclitaxel in der Versorgung der Patienten im AWG in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2 KOF pro Gabe am Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus als eine 30-minütige intravenöse Infusion für maximal 6,0 Zyklen eingesetzt. Bei zwei Gaben pro Zyklus ergeben sich 12,0 Behandlungstage pro Jahr. Für Paclitaxel wird eine Dosierung von 175 mg/m^2 KOF pro Gabe am Tag 1 in einem dreiwöchigen Zyklus als eine 3-stündige intravenöse Infusionslösung für maximal 6,0 Zyklen verwendet. Bei einer Gabe pro Zyklus ergeben sich 6,0 Behandlungstage pro Jahr (10).

MVAC

Die MVAC setzt sich aus den Wirkstoffen Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin zusammen. In den Fachinformationen zu Methotrexat (z. B. Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung) und Doxorubicin (z. B. Adrimedac[®] 2 mg/ml Infusionslösung) wird darauf hingewiesen, Einzelheiten zur Gabe in Rahmen von Kombinationstherapien, wie z. B. MVAC, veröffentlichten Therapieprotokollen zu entnehmen (11, 12). Die nachfolgenden Beschreibungen des MVAC-Schemas basieren demnach auf dem Chemotherapie-Manual für die Hämatologie und Onkologie und beziehen sich auf die Indikation des Urothelkarzinoms (C67) (13).

Methotrexat

Methotrexat wird im MVAC-Schema in einer Dosierung von 30 mg/m^2 KOF in einem vierwöchigen Zyklus jeweils an den Tagen 1, 15 und 22 als intravenöse Bolusinfusion angewendet. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 39,0 Behandlungstage pro Jahr (13).

Vinblastin

Vinblastin ist in einer Dosierung von 3 mg/m^2 KOF pro Gabe als intravenöse Bolusinfusion an den Tagen 2, 15 und 22 eines vierwöchigen Zyklus gemäß dem MVAC-Schema angezeigt. An den Tagen 15 und 22 beginnt die Vinblastin-Gabe 15 min nach Start der Verabreichung von Methotrexat. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 39,0 Behandlungstage pro Jahr (13).

Doxorubicin

Die Dosierung für Doxorubicin beträgt im Rahmen des MVAC-Schemas 30 mg/m^2 KOF am Tag 2 in einem vierwöchigen Zyklus als intravenöse Bolusinfusion über 15 Minuten oder als eine freilaufende Infusion über gesicherten zentralvenösen Zugang (Infusionsstart 15 min nach Beginn der Vinblastin-Gabe). Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 13,0 Behandlungstage pro Jahr (13).

Cisplatin

Gemäß dem MVAC-Schema wird Cisplatin in einer Dosierung von 70 mg/m² am Tag 2 in einem vierwöchigen Zyklus als einstündige intravenöse Infusion 30 Minuten nach Infusionsstart von Vinblastin und Doxorubicin angewendet. Daraus ergeben sich 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 13,0 Behandlungstage pro Jahr bei einem 28-tägigen Zyklus (13).

Best Supportive Care

Unter BSC wird die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden. Gemäß § 37b SGB V wird bei Patienten, die eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) erhalten, an 365 Tagen im Jahr eine BSC angeboten (14). Diese Therapie kann sowohl aus medikamentösen als auch nicht-medikamentösen Therapien bestehen. Patientenindividuell wird über die Behandlungsart, -dauer und -verabreichung entschieden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	in Zyklen (alle vier Wochen)	39,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Monochemotherapien</i>			
Cisplatin Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	in Zyklen (alle drei oder vier Wochen)	13,0–17,4
Cisplatin Dosierungsschema 2		in Zyklen (alle drei oder vier Wochen)	65,0–87,0
Docetaxel		in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4
Paclitaxel		in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4
Vinflunin		in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4
<i>Kombinationschemotherapien</i>			
Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 39,0
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1		<u>Cisplatin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Cisplatin:</u> 13,0
		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 12,0
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2		<u>Docetaxel:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Docetaxel:</u> 6,0
		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 12,0–18,0
Gemcitabin + Paclitaxel		<u>Docetaxel:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Docetaxel:</u> 6,0–9,0
		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Gemcitabin:</u> 12,0
		<u>Paclitaxel:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	<u>Paclitaxel:</u> 6,0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Methotrexat:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Methotrexat:</u> 39,0
		<u>Vinblastin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Vinblastin:</u> 39,0
		<u>Doxorubicin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Doxorubicin:</u> 13,0
		<u>Cisplatin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	<u>Cisplatin:</u> 13,0
Best Supportive Care			
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; PD-(L)1: Programmed cell death receptor-1 und Programmed cell death ligand-1; UC: Urothelkarzinom.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-23: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	39,0	1,25 mg/kg x 77 kg = 96,3 mg bis maximal 125 mg (bei Patienten ≥ 100 kg)	3 x 96,3 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 3.753,8 mg; entsprechend 78,0 Durchstechflaschen mit 30 mg und 78,0 Durchstechflaschen mit 20 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monochemotherapien</i>				
Cisplatin Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	13,0–17,4	50–120 mg/m ² x 1,90 m ² = 95,0–228,0 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 100 mg bzw. 2 Durchstechflaschen mit 100 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg	1 x 95 mg/Zyklus bis 1 x 228 mg/Zyklus bei 13,0 bis 17,4 Zyklen = 1.235,0 – 3.967,2 mg; entsprechend 13,0 Durchstechflaschen mit 100 mg bzw. 34,8 Durchstechflaschen mit 100 mg und 17,4 Durchstechflaschen mit 50 mg
Cisplatin Dosierungsschema 2		65,0–87,0	15–20 mg/m ² x 1,90 m ² = 28,5–38,0 mg; entsprechend jeweils 1 Durchstechflasche mit 50 mg	5 x 28,5 mg bis 5x 38 mg/Zyklus bei 13,0 bis 17,4 Zyklen = 1.852,5 – 3.306,0 mg; entsprechend 65,0 Durchstechflaschen mit 50 mg bzw. 87,0 Durchstechflaschen mit 50 mg
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 160 mg	1 x 142,5 mg/Zyklus bei 17,4 Zyklen = 2.479,5 mg; entsprechend 17,4 Durchstechflaschen mit 160 mg
Paclitaxel		17,4	175 mg/m ² x 1,90 m ² = 332,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 150 mg und 2 Durchstechflaschen mit 100 mg	1 x 332,5 mg/Zyklus bei 17,4 Zyklen = 5.785,5 mg; entsprechend 17,4 Durchstechflaschen mit 150 mg und 34,8 Durchstechflaschen mit 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Vinflunin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	17,4	320 mg/m ² x 1,90 m ² = 608,0 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit 250 mg und 3 Durchstechflaschen mit 50 mg	1 x 608,0 mg/Zyklus bei 17,4 Zyklen = 10.579,2 mg; entsprechend 34,8 Durchstechflaschen mit 250 mg und 52,2 Durchstechflaschen mit 50 mg
Kombinationschemotherapien				
Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> 39,0	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m ² x 1,90 m ² = 1.900,0 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit 1.000 mg	<u>Gemcitabin:</u> 3 x 1.900 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 74.100,0 mg; entsprechend 78,0 Durchstechflaschen mit 1.000 mg
		<u>Cisplatin:</u> 13,0	<u>Cisplatin:</u> 70 mg/m ² x 1,90 m ² = 133,0 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 100 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 1 x 133,0 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 1.729,0 mg; entsprechend 13,0 Durchstechflaschen mit 100 mg und 13,0 Durchstechflaschen mit 50 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin</u> 12,0	<u>Gemcitabin:</u> <u>Dosierungsschema 1:</u> 800 mg/m ² x 1,90 m ² = 1.520,0 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 1.000 mg und 3 Durchstechflaschen mit 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> <u>Dosierungsschema 1:</u> 2 x 1.520,0 mg/Zyklus bei 6,0 Zyklen = 18.240,0 mg; entsprechend 12,0 Durchstechflaschen mit 1.000 mg und 36,0 Durchstechflaschen mit 200 mg
		<u>Docetaxel</u> 6,0	<u>Docetaxel:</u> <u>Dosierungsschema 1:</u> 85 mg/m ² x 1,90 m ² = 161,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 160 mg und 1 Durchstechflasche mit 20 mg	<u>Docetaxel:</u> <u>Dosierungsschema 1:</u> 1 x 161,5 mg/Zyklus bei 6,0 Zyklen = 969,0 mg; entsprechend 6,0 Durchstechflaschen mit 160 mg und 6,0 Durchstechflaschen mit 20 mg
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2		<u>Gemcitabin</u> 12,0–18,0	<u>Gemcitabin:</u> <u>Dosierungsschema 2:</u> 1.000 mg/m ² x 1,90 m ² = 1.900,0 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit 1.000 mg	<u>Gemcitabin:</u> <u>Dosierungsschema 2:</u> 2 x 1.900,0 mg/Zyklus bei 6,0 bis 9,0 Zyklen = 22.800,0 mg bis 34.200,0 mg; entsprechend 24,0 bis 36,0 Durchstechflaschen mit 1.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2 (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Docetaxel</u> 6,0–9,0	<u>Docetaxel:</u> <u>Dosierungsschema 2:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 160 mg	<u>Docetaxel:</u> <u>Dosierungsschema 2:</u> 1 x 142,5 mg/Zyklus bei 6,0 bis 9,0 Zyklen = 855,0 mg bis 1.282,5 mg; entsprechend 6,0 bis 9,0 Durchstechflaschen mit 160 mg
Gemcitabin + Paclitaxel		<u>Gemcitabin:</u> 12,0	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m ² x 1,90 m ² = 1.900,0 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit 1.000 mg	<u>Gemcitabin:</u> 2 x 1.900,0 mg/Zyklus bei 6,0 Zyklen = 22.800,0 mg; entsprechend 24,0 Durchstechflaschen mit 1.000 mg
		<u>Paclitaxel:</u> 6,0	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² x 1,90 m ² = 332,5 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 150 mg und 2 Durchstechflaschen mit 100 mg	<u>Paclitaxel:</u> 1 x 332,5 mg/Zyklus bei 6,0 Zyklen = 1.995,0 mg; entsprechend 6,0 Durchstechflaschen mit 150 mg und 12,0 Durchstechflaschen mit 100 mg
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)		<u>Methotrexat:</u> 39,0	<u>Methotrexat:</u> 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 57,0 mg; entsprechend 2 Durchstechflasche mit 50 mg	<u>Methotrexat:</u> 3 x 57,0 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 2.223,0 mg; entsprechend 78,0 Durchstechflaschen mit 50 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC) (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Vinblastin:</u> 39,0	<u>Vinblastin:</u> 3 mg/m ² x 1,90 m ² = 5,7 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 10 mg	<u>Vinblastin:</u> 3 x 5,7 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 222,3 mg; entsprechend 39,0 Durchstechflaschen mit 10 mg
		<u>Doxorubicin:</u> 13,0	<u>Doxorubicin:</u> 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 57,0 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 50 mg und 1 Durchstechflasche mit 10 mg	<u>Doxorubicin:</u> 1 x 57,0 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 741,0 mg; entsprechend 13,0 Durchstechflaschen mit 50 mg und 13,0 Durchstechflaschen mit 10 mg
		<u>Cisplatin:</u> 13,0	<u>Cisplatin:</u> 70 mg/m ² x 1,90 m ² = 133,0 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 100 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 1 x 133,0 mg/Zyklus bei 13,0 Zyklen = 1.729,0 mg; entsprechend 13,0 Durchstechflaschen mit 100 mg und 13,0 Durchstechflaschen mit 50 mg
Best Supportive Care				
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	365	Einmal täglich	365 Tage pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^a
<p>a: In der angegebenen Anzahl an Durchstechflaschen ist der Verwurf berücksichtigt. Da der Jahresverbrauch der Wirkstoffe ohne Verwurf gerechnet wurde, weicht dieser vom tatsächlichen Jahresverbrauch in mg ab. Die Grundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten stellt die angegebene Anzahl an Flaschen (inkl. Verwurf) dar.</p> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i>; UC: Urothelkarzinom.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel (Enfortumab Vedotin)

Die Dosierung für Enfortumab Vedotin erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts. Für die nachfolgenden Kostenberechnungen wurde daher das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt, welches 77 kg beträgt (15).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Mono- und Kombinationschemotherapien

Die Dosierungen für alle Mono- und Kombinationschemotherapien der ZVT (Cisplatin, Docetaxel, Doxorubicin, Gemcitabin, Methotrexat, Paclitaxel, Vinblastin und Vinflunin) errechnen sich jeweils auf der Grundlage der KOF des Patienten. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der Körpergröße eines Erwachsenen wurden aus dem „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen. Die Berechnungen zu den Dosierungen basieren demnach auf einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg (15). Entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (16) kann nachfolgend die KOF berechnet werden:

$$KOF = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht in kg, } H = \text{Körpergröße in cm})$$

$$KOF = 1,90 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf 2 Nachkommastellen)}$$

Best Supportive Care

Gemäß § 37b SGB V erhalten die Patienten mit SAPV im palliativen Setting an 365 Tagen im Jahr BSC. Diese Behandlung umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien. Über die Behandlungsart, -dauer und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden (14).

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

Geben Sie in Tabelle 3-24 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. 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 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Enfortumab Vedotin	PZN: 17502987 Enfortumab Vedotin 1 Durchstechflasche mit 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 1.149,16 €	1.084,39 €
	PZN: 17502970 Enfortumab Vedotin 1 Durchstechflasche mit 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 769,87 €	726,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Monochemotherapien		
Cisplatin Dosierungsschema 1	PZN: 00370955 Cisplatin Accord 1 Durchstechflasche mit 100 mg/100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 76,55 €	71,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cisplatin Dosierungsschema 1 (Fortsetzung)	PZN: 00368697 Cisplatin Accord 1 Durchstechflasche mit 50 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 47,67 €	44,17 €
Cisplatin Dosierungsschema 2	PZN: 00368697 Cisplatin Accord 1 Durchstechflasche mit 50 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 47,67 €	44,17 €
Docetaxel	PZN: 17867921 DOCETAXEL Hikma 1 Durchstechflasche mit 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 1.160,06 €	1.103,77 €
Paclitaxel	PZN: 07752275 PACLITAXEL Kabi 1 Durchstechflasche mit 6 mg/ml 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 450,83 €	428,20 €
	PZN: 05497502 PACLITAXEL Kabi 1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 304,03 €	288,37 €
Vinflunin	PZN: 05376419 Javlor 1 Durchstechflasche mit 25 mg/ml 250 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 1.604,98 €	1.514,84 €
	PZN: 05376371 Javlor 1 Durchstechflasche mit 25 mg/ml 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 330,50 €	311,06 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Kombinationschemotherapien		
Gemcitabin + Cisplatin	<u>Gemcitabin:</u> PZN: 16758495 GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 102,32 €	<u>Gemcitabin:</u> 89,93 €
	<u>Cisplatin:</u> PZN: 00370955 Cisplatin Accord 1 Durchstechflasche mit 100 mg/100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 76,55 €	<u>Cisplatin:</u> 71,68 €
	<u>Cisplatin:</u> PZN: 00368697 Cisplatin Accord 1 Durchstechflasche mit 50 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 47,67 €	<u>Cisplatin:</u> 44,17 €
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1	<u>Gemcitabin:</u> PZN: 16758495 GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 102,32 €	<u>Gemcitabin:</u> 89,93 €
	<u>Gemcitabin:</u> PZN: 17257714 GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 28,81 €	<u>Gemcitabin:</u> 26,21 €
	PZN: 17867921 DOCETAXEL Hikma 1 Durchstechflasche mit 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 1.160,06 €	1.103,77 €
	<u>Docetaxel:</u> PZN: 17867909 DOCETAXEL Hikma 1 Durchstechflasche mit 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 154,13 €	<u>Docetaxel:</u> 145,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2	<u>Gemcitabin:</u> PZN: 16758495 GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 102,32 €	<u>Gemcitabin:</u> 89,93 €
	PZN: 17867921 DOCETAXEL Hikma 1 Durchstechflasche mit 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 1.160,06 €	1.103,77 €
Gemcitabin + Paclitaxel	<u>Gemcitabin:</u> PZN: 16758495 GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 102,32 €	<u>Gemcitabin:</u> 89,93 €
	<u>Paclitaxel:</u> PZN: 07752275 PACLITAXEL Kabi 1 Durchstechflasche mit 6 mg/ml 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 450,83 €	<u>Paclitaxel:</u> 428,20 €
	<u>Paclitaxel:</u> PACLITAXEL Kabi 1 Durchstechflasche mit 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 304,03 €	<u>Paclitaxel:</u> 288,37 €
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)	<u>Methotrexat:</u> PZN: 11180927 Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung 50 mg, 1 Stück, N1 49,14 €	<u>Methotrexat:</u> 47,37 €
	<u>Vinblastin:</u> PZN: 05505940 VINBLASTINSULFAT Teva 1 Durchstechflasche mit 1 mg/ml 10 mg Injektionslösung, 1 Stück, N1 130,14 €	<u>Vinblastin:</u> 113,33 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC) (Fortsetzung)	<u>Doxorubicin:</u> PZN: 07698297 ADRIMEDAC 1 Durchstechflasche mit 2 mg/ml 50 mg Infusionslösung, 1 Stück, N1 151,23 €	<u>Doxorubicin:</u> 149,46 €
	<u>Doxorubicin:</u> PZN: 07698251 ADRIMEDAC 1 Durchstechflasche mit 2 mg/ml 10 mg Infusionslösung, 1 Stück, N1 40,28 €	<u>Doxorubicin:</u> 38,51 €
	<u>Cisplatin:</u> PZN: 00370955 Cisplatin Accord 1 Durchstechflasche mit 1 mg/ml 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 76,55 €	<u>Cisplatin:</u> 71,68 €
	<u>Cisplatin:</u> PZN: 00368697 Cisplatin Accord 1 Durchstechflasche mit 50 mg/50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 47,67 €	<u>Cisplatin:</u> 44,17 €
Best Supportive Care		
BSC	Tagessatz für eine vollständige Versorgung gemäß SAPV: 225,00 € ^a	225,00 €
a: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer SAPV. Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i> ; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SAPV: Spezialisierte ambulante Palliativversorgung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO[®]LAUER-Taxe mit Datenstand vom 01.04.2022 (17-30).

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

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{Herstellerrabatt (7 \% des Herstellerabgabepreises)}$$

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Apothekenverkaufspreis von Enfortumab Vedotin beträgt 1.149,16 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) für eine 30 mg Packung bzw. 769,87 € für eine 20 mg Packung. Der Herstellerabgabepreis (HAP) beträgt dementsprechend 900,00 € bzw. 600,00 €. Für die Berechnung der tatsächlichen GKV-Arzneimittelkosten werden dem Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) abgezogen. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) in Höhe von 7 % vom HAP beträgt 63,00 € für eine 30 mg-Packung bzw. 42,00 € für eine 20 mg Packung. Eine detaillierte Herleitung der GKV-Kosten kann Tabelle 3-25 entnommen werden.

Tabelle 3-25: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enfortumab Vedotin

Rechenschritt		30 mg Packung	20 mg Packung	Gesetzliche Grundlage
	HAP für eine Packung Enfortumab Vedotin, 1 Stück, N1	900,00 €	600,00 €	
+	Großhandelshöchstzuschlag (3,15 % auf HAP [maximal 37,80 €] + 70 Cent)	29,05 €	19,60 €	§ 2 AMPreisV Großhandelszuschläge für Fertigarzneimittel
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	929,05 €	619,60 €	
+	Apothekenzuschlag (3 % auf AEP + 8,35 € + 21 Cent + 20 Cent)	36,63 €	27,35 €	§ 3 (1) AMPreisV Apothekenzuschläge für Fertigarzneimittel
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	965,68 €	646,95 €	
+	Umsatzsteuer (19 % auf Netto-AVP)	183,48 €	122,92 €	
=	Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	1.149,16 €	769,87 €	
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 € aktuell)	1,77 €	1,77 €	§ 130 SGB V Rabatt
-	Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % vom HAP)	63,00 €	42,00 €	§ 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer
=	GKV Kosten des Arzneimittels	1.084,39 €	726,10 €	
Abkürzungen: AEP: Apothekeneinkaufspreis; AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP: Herstellerabgabepreis; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch.				

Nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten für Enfortumab Vedotin 1.084,39 € für eine Packung mit 30 mg und 726,10 € für eine Packung mit 20 mg.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgt die Berechnung der Kosten analog der zu Enfortumab Vedotin, unter Berücksichtigung aller Rabatte:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{Herstellerrabatt (6 \% - 16 \% des Herstellerabgabepreises)}$$

Gemäß § 130a Abs. 3b SGB V liegt bei patentfreien, wirkstoffgleichen Arzneimitteln der Herstellerrabatt bei 10 %, welcher durch eine entsprechende Preissenkung bis auf 0 % vermindert werden kann. Für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel kommt ein Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 6 % hinzu. Für festbetragsgebundene Arzneimittel findet § 130a Abs. 3 SGB V Anwendung. Für BSC wird für jeden Patienten laut SAPV eine Tagespauschale von 225,00 € berechnet (14).

Die detaillierte Darstellung der Kosten pro Packung der ZVT kann Tabelle 3-26 entnommen werden. Es wurde bei der Auswahl der Packung und Packungsgrößen je Wirkstoff dem Wirtschaftlichkeitsprinzip gefolgt. In Fällen, in welchen verschiedene Wirkstärken oder Packungsgrößen eines Wirkstoffes in Kombination infrage kommen, wurde die günstigste Kombination aus den benötigten Wirkstärken eines Herstellers ausgewählt.

Sofern ein Arzneimittel einem Festbetrag unterliegt, wurde dieser zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Darüber hinaus wurden die Anwendungsgebiete gemäß Fachinformation berücksichtigt. Dem gleichen Prinzip wurde ebenfalls bei der Kombination mehrerer Packungen gefolgt.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel	Hersteller abgabepreis in Euro	Hersteller abschlag in Euro	Apotheken-einkaufspreis in Euro	Apotheken-abschlag in Euro	Apotheken-verkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
Enfortumab Vedotin						
Enfortumab Vedotin 30 mg	900,00 €	63,00 € ^b	929,05 €	1,77 €	1.149,16 €	1.084,39 €
Enfortumab Vedotin 20 mg	600,00 €	42,00 € ^b	619,60 €	1,77 €	769,87 €	726,10 €

Arzneimittel	Hersteller abgabe- preis in Euro	Hersteller abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
<i>Monochemotherapien</i>						
Cisplatin (Accord 100 mg/100 ml, 1 Stück)	51,62 €	3,10 € ^b	53,95 €	1,77 €	76,55 €	71,68 €
Cisplatin (Accord 50 mg/50 ml, 1 Stück)	28,78 €	1,73 € ^b	30,39 €	1,77 €	47,67 €	44,17 €
Docetaxel (Hikma 160 mg/8 ml, 1 Stück)	908,62 €	54,52 € ^b	937,94 €	1,77 €	1.160,06 €	1.103,77 €
Paclitaxel (Kabi 6 mg/ml 150 mg 1 Stück)	347,66 €	20,86 € ^b	359,31 €	1,77 €	450,83 €	428,20 €
Paclitaxel (Kabi 100 mg 1 Stück)	231,55 €	13,89 € ^b	239,54 €	1,77 €	304,03 €	288,37 €
Vinflunin (Javlor 25 mg/ml 250 mg 1 Stück)	1.262,43 €	88,37 € ^b	1.300,93 €	1,77 €	1.604,98 €	1.514,84 €
Vinflunin (Javlor 25 mg/ml 50 mg 1 Stück)	252,49 €	17,67 € ^b	261,14 €	1,77 €	330,50 €	311,06 €
<i>Kombinationschemotherapien</i>						
Cisplatin (Accord 100 mg/100 ml, 1 Stück)	51,62 €	3,10 € ^b	53,95 €	1,77 €	76,55 €	71,68 €
Cisplatin (Accord 50 mg/50 ml, 1 Stück)	28,78 €	1,73 € ^b	30,39 €	1,77 €	47,67 €	44,17 €
Docetaxel (Hikma 160 mg/8 ml, 1 Stück)	908,62 €	54,52 € ^b	937,94 €	1,77 €	1.160,06 €	1.103,77 €
Docetaxel (Hikma 20 mg/1 ml, 1 Stück)	112,98 €	6,78 € ^b	117,24 €	1,77 €	154,13 €	145,58 €

Arzneimittel	Herstellerabgabepreis in Euro	Herstellerabschlag in Euro	Apothekeneinkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekenverkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Doxorubicin (ADRIMEDAC 2 mg/ml 50 mg, 1 Stück)	87,44 €	0,00 €	90,89 €	1,77 €	151,23 € ^d	149,46 €
Doxorubicin (ADRIMEDAC 2 mg/ml 10 mg, 1 Stück)	16,98 €	0,00 €	18,21 €	1,77 €	40,28 € ^d	38,51 €
Gemcitabin (AqVida 1.000 mg, 1 Stück)	72,00 €	4,32 € ^b 6,30 € ^c	74,97 €	1,77 €	102,32 €	89,93 €
Gemcitabin (AqVida 200 mg, 1 Stück)	13,86 €	0,83 € ^b	15,00 €	1,77 €	28,81 €	26,21 €
Methotrexat (medac 50 mg, 1 Stück)	28,34 €	0,00 €	29,93 €	1,77 €	49,14 € ^d	47,37 €
Paclitaxel (Kabi 6 mg/ml 150 mg 1 Stück)	347,66 €	20,86 € ^b	359,31 €	1,77 €	450,83 €	428,20 €
Paclitaxel (Kabi 100 mg 1 Stück)	231,55 €	13,89 € ^b	239,54 €	1,77 €	304,03 €	288,37 €
Vinblastin (Teva 1 mg/ml 10 mg, 1 Stück)	94,01 €	5,64 € ^b 9,40 € ^c	97,67 €	1,77 €	130,14 €	113,33 €
Best Supportive Care						
BSC	- €	- €	- €	- €	- €	225,00 €
<p>a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.</p> <p>b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>d: Festbetrag (Stufe I)</p> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch.</p>						

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-27: 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3-mal je Zyklus	39,0
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	3-mal je Zyklus	39,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monochemotherapien</i>				
Cisplatin Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	13,0–17,4
		Forcierte Diurese ^a : Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1-mal je Zyklus	13,0–17,4
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3–4,4 l/Tag	1-mal je Zyklus	13,0–17,4
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1-mal je Zyklus	13,0–17,4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cisplatin Dosierungsschema 2	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	5-mal je Zyklus	65,0–87,0
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3–4,4 l/Tag	5-mal je Zyklus	65,0–87,0
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	5-mal je Zyklus	65,0–87,0
Docetaxel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	17,4
		Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 8 mg p. o.	6-mal je Zyklus	104,4
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	1-mal je Zyklus	17,4
Paclitaxel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	17,4
		Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 20 mg p. o.	2-mal je Zyklus	34,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Paclitaxel (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Prämedikation: Dimetinden 1 mg/10 kg i. v.	1-mal je Zyklus	17,4
		Prämedikation: Cimetidin 300 mg i. v.	1-mal je Zyklus	17,4
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 4 Stunden EBM-01511	1-mal je Zyklus	17,4
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	17,4
Vinflunin		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1-mal je Zyklus	17,4
Kombinationschemotherapien				
Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3-mal je Zyklus	39,0
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	2-mal bis 3-mal je Zyklus	26,0–39,0 ^b

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Gemcitabin + Cisplatin (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Cisplatin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	13,0
		<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese ^a : Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1-mal je Zyklus	13,0
		<u>Cisplatin:</u> Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3–4,4 l/Tag	1-mal je Zyklus	13,0
		<u>Cisplatin:</u> Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1-mal je Zyklus	13,0
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2-mal je Zyklus	12,0
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1-mal je Zyklus	6,0 ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1 (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	6,0
		<u>Docetaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 8 mg p. o.	6-mal je Zyklus	36,0
		<u>Docetaxel:</u> Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	1-mal je Zyklus	6,0
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2-mal je Zyklus	12,0–18,0
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1-mal je Zyklus	6,0–9,0 ^d
		<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	6,0–9,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2 (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Docetaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 8 mg p. o.	6-mal je Zyklus	36,0–54,0
		<u>Docetaxel:</u> Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	1-mal je Zyklus	6,0–9,0
Gemcitabin + Paclitaxel		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2-mal je Zyklus	12,0
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1-mal je Zyklus	6,0 ^e
		<u>Paclitaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	6,0
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 20 mg p. o.	2-mal je Zyklus	12,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Gemcitabin + Paclitaxel (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dimetinden 1 mg/10 kg i. v.	1-mal je Zyklus	6,0
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Cimetidin 300 mg i. v.	1-mal je Zyklus	6,0
		<u>Paclitaxel:</u> Ambulante Betreuung Dauer mehr als 4 Stunden EBM-01511	1-mal je Zyklus	6,0
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)		<u>Methotrexat:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3-mal je Zyklus	39,0
		<u>Vinblastin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3-mal je Zyklus	39,0
		<u>Doxorubicin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	13,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC) (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Cisplatin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	13,0	
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten an den Tagen 1/8/22</i>			
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 0,5 l/Tag	3-mal je Zyklus	39,0	
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	3-mal je Zyklus	39,0	
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten am Tag 2</i>			
		Trägerlösung Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 0,25 l/Tag	1-mal je Zyklus	13,0	
		Aprepitant 125 mg p. o.	1-mal je Zyklus	13,0	
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 2 l/Tag	1-mal je Zyklus	13,0	
		Dexamethason 12 mg i. v.	1-mal je Zyklus	13,0	
		Trägerlösung Dexamethason Natriumchlorid 0,9% Infusionslösung, 0,1 l/Tag	1-mal je Zyklus	13,0	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC) (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Granisetron 1 mg i. v.	1-mal je Zyklus	13,0	
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung, 2 x tgl. x 250 ml	2-mal je Zyklus	26,0	
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1-mal je Zyklus	13,0	
		<i>Antiemese</i>			
		Aprepitant 80 mg p. o.	2-mal je Zyklus	26,0	
		Dexamethason 8 mg p. o.	3-mal je Zyklus	39,0	
Best Supportive Care					
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Keine	Keine	Keine	
<p>a: Ab Dosierungen von Cisplatin über 60 mg/m² Körperoberfläche (3).</p> <p>b: Die übrigen 13,0 Behandlungen mit Gemcitabin sind in der Pauschale zur ambulanten Betreuung mit Cisplatin mitberücksichtigt, wenn Cisplatin am gleichen Tag mit Gemcitabin (Tag 1) gegeben wird. Sofern Cisplatin am Tag 2 nach Gemcitabin verabreicht wird, resultieren daraus 39,0 Behandlungstage mit Gemcitabin, für die eine Infusionspauschale anfällt. In diesem Fall ist weiterhin für die 13,0 Behandlungstage mit Cisplatin eine Pauschale zur ambulanten Betreuung notwendig.</p> <p>c: Die übrigen 6,0 Behandlungen mit Gemcitabin sind in der Infusionspauschale für Docetaxel mitberücksichtigt.</p> <p>d: Die übrigen 6,0–9,0 Behandlungen mit Gemcitabin sind in der Infusionspauschale für Docetaxel mitberücksichtigt.</p> <p>e: Die übrigen 6,0 Behandlungen mit Gemcitabin sind in der Pauschale zur ambulanten Betreuung bei Docetaxel mitberücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i>; p. o.: peroral; tgl.: täglich; UC: Urothelkarzinom.</p>					

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.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Entsprechend der Fachinformationen bzw. der klinischen Praxis fallen für die nachfolgenden Wirkstoffe zusätzlich notwendige GKV-Kosten an (3, 5, 13, 31, 32, 4, 33, 2). Die Kostenangaben entstammen der WEBAPO[®]LAUER-Taxe mit Datenstand vom 01.04.2022 (34-50). Infusionspauschalen und Pauschalen zur ambulanten Betreuung wurden anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung berechnet (1. Quartal 2022 mit dem Stand vom 02.03.2022) (51).

Infusionspauschale / Ambulante Betreuung

Für die Ermittlung der jeweiligen Pauschale wurden die notwendigen Dauern für die Infusion / Nachbeobachtung berechnet und addiert. Die Dauer der Vorbehandlungen wurden dabei einbezogen (3, 7, 31, 32, 12, 11, 6, 2). Da laut EBM die Infusionspauschale mit der Pauschale zur ambulanten Betreuung nicht kombinierbar ist, wurde anhand der ermittelten Zeit und Art der Vorbehandlung diejenige Pauschale ausgewählt, welche die Versorgung jeweils am besten abbildet (51). Sofern bei Kombinationstherapien die Arzneimittel an verschiedenen Tagen gegeben werden müssen, wurden in Abhängigkeit von der Zeit und Art der Vorbehandlung entsprechende Pauschalen an jedem Behandlungstag getrennt berechnet, sodass keine Kombination der Pauschalen am gleichen Tag stattfand. Folgende Pauschalen wurden dem EBM für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (1. Quartal 2022 mit dem Stand vom 02.03.2022) entnommen (51):

- Infusionspauschale mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-02100)
- Infusionspauschale mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (EBM-02101)
- Pauschale zur ambulanten Betreuung mit einer Dauer von mehr als 4 Stunden (EBM-01511)
- Pauschale zur ambulanten Betreuung mit einer Dauer von mehr als 6 Stunden (EBM-01512)

Cisplatin

Hydrierung

Gemäß Fachinformation soll über einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung gesorgt werden, um eine ausreichende Diurese zu gewährleisten und damit eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern. Eine Prä- und Posthydratation besteht insgesamt aus 3-4,4 Liter 0,9 %-Natriumchloridlösung (NaCl) als Infusion (3). Für das Dosierungsschema 1 ergeben sich bei 13,0–17,4 Behandlungstagen pro Jahr 13,0–17,4 Infusionen mit 3–4,4 Liter pro Tag. Beim Dosierungsschema 2 ergeben sich 65,0–87,0 Behandlungstage und somit 65,0–

87,0 Infusionen jährlich mit 3–4,4 Liter pro Tag. Bei der Anwendung als Teil einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin, ergeben sich bei 13,0 Behandlungen pro Jahr 13,0 Infusionen mit 3–4,4 Liter NaCl-Lösung täglich.

Forcierte Diurese

Ab Dosierungen von Cisplatin über 60 mg/m² KOF Cisplatin ist gemäß der Fachinformation eine forcierte Diurese zu verabreichen. Diese besteht aus 37,5 g Mannitol als 10%-ige Lösung (375 ml einer 10 %-igen Mannitol-Infusionslösung) und wird einmal pro Zyklus gegeben (3). Bei 13,0–17,4 Behandlungszyklen ergeben sich insgesamt 13,0–17,4 Infusionen pro Jahr mit 37,5 g/Tag für das Dosierungsschema 1. Da die Dosierung für Cisplatin für Dosierungsschema 2 unter 60 mg/m² liegt, ist bei diesem Schema keine forcierte Diurese vorgesehen. Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin ergeben sich für die forcierte Diurese mit 37,5 g/Tag einmal pro Zyklus bei 13,0 Zyklen pro Jahr dementsprechend 13,0 Infusionen jährlich.

Im klinischen Alltag ist vor und / oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung üblich. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkreten Angaben gemacht, sodass die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind (3).

Docetaxel

Dexamethason

Die Prämedikation Dexamethason wird im klinischen Alltag bei der Behandlung mit Docetaxel dreimal pro Zyklus (zweimal täglich jeweils 8 mg) oral gegeben. Im Rahmen der Kombinationstherapie mit Gemcitabin wird Dexamethason 6,0 Zyklen (Dosierungsschema 1) bzw. 6,0–9,0 Zyklen (Dosierungsschema 2) und bei der Monotherapie 17,4 Zyklen jährlich verabreicht (5, 4). Für die Kombinationstherapie werden folglich für das Dosierungsschema 1 36 Tabletten und das Dosierungsschema 2 36–54 Tabletten je 8 mg benötigt. Für die Monotherapie sind insgesamt 104,4 Tabletten je 8 mg pro Jahr notwendig. Hinsichtlich der Kombinationstherapie muss aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie mit einem Verwurf gerechnet werden.

Paclitaxel

Dexamethason

Dexamethason wird zur Therapie mit Paclitaxel zweimal täglich jeweils 20 mg oral (12 und 6 Stunden vor der Paclitaxel-Gabe) im Versorgungsalltag verabreicht (5, 4). Bei 6,0 Zyklen (Kombinationstherapie) bzw. 17,4 Zyklen (Monotherapie) jährlich ergeben sich somit Verbräuche von 12,0 (Kombinationstherapie) bzw. 34,8 Tabletten (Monotherapie) mit je 20 mg Dexamethason pro Jahr. Hinsichtlich der Kombinationstherapie muss aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie mit einem Verwurf gerechnet werden.

Dimetinden

Die Prämedikation mit Diphenhydramin oder einem vergleichbarem Antihistamin sollte einmal pro Zyklus vor der Paclitaxel-Gabe erfolgen (5, 4). Da Diphenhydramin in der WEBAPO®LAUER-Taxe nicht mehr gelistet ist (52), wird für die Kostenberechnung das vergleichbare Antihistaminikum Dimetinden einbezogen. Dimetinden wird einmal pro Zyklus in einer Dosierung von 1 mg pro 10 kg Körpergewicht langsam intravenös über 30 Sekunden injiziert. Für einen Standardpatienten (77 kg) ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,7 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Ampullen mit je 4 mg Dimetinden (15, 33). Bei 6,0 Zyklen als Kombinationstherapie, bzw. 17,4 Zyklen als Monotherapie pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 12,0 bzw. 34,8 Ampullen der 4 mg-Packung Dimetinden jährlich. Hinsichtlich der Kombinationstherapie muss aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie mit einem Verwurf gerechnet werden.

Cimetidin

Im klinischen Alltag wird zudem die Prämedikation Ranitidin oder Cimetidin zu einer Therapie mit Paclitaxel verabreicht (5, 4). Da Ranitidin in der WEBAPO®LAUER-Taxe nicht mehr gelistet ist, wird im Folgenden Cimetidin herangezogen (53). Cimetidin wird als Prämedikation bei der Anwendung von Paclitaxel einmal pro Zyklus in einer Dosierung von 300 mg 30–60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe, intravenös verabreicht. Bei 6,0 Zyklen im Rahmen der Kombinationstherapie bzw. 17,4 Zyklen in Rahmen einer Monotherapie ergibt sich ein Verbrauch von 12,0 bzw. 34,8 Ampullen je 200 mg Cimetidin. Hinsichtlich der Kombinationstherapie muss aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie mit einem Verwurf gerechnet werden.

MVAC

Gemäß dem MVAC-Protokoll sind nachfolgende Prä- und Begleitmedikationen neben der Anwendung von MVAC obligat (13):

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das MVAC-Schema an Tagen 1, 8 und 22

An Tagen 1, 8 und 22 des 28-tägigen Zyklus der MVAC-Therapie soll eine Hydrierung mit jeweils 0,5 Liter einer 0,9 %-NaCl-Lösung als einstündige Infusion 15 Minuten vor der Anwendung erfolgen (13). Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich somit 39,0 Behandlungstage und 39,0 Infusionen je 0,5 Liter der 0,9 %-NaCl-Lösung jährlich.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das MVAC-Schema am Tag 2

Trägerlösung zur Behandlung mit Cisplatin

Für die Therapie mit Cisplatin im Rahmen des MVAC-Schemas ist eine Trägerlösung von 250 ml einer 0,9 %-NaCl-Lösung notwendig (13). Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich somit 13,0 Behandlungstage und 13,0 Infusionen je 0,25 Liter der 0,9 %-NaCl-Lösung jährlich.

Aprepitant

Am Tag 2 des MVAC-Schemas ist eine Begleitmedikation mit Aprepitant als eine einmalige Verabreichung eine Stunde vor der Chemotherapie in einer Dosierung von 125 mg als orale Gabe vorgesehen. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 13,0 Tabletten je 125 mg Aprepitant (13).

Hydrierung

In einem Zeitraum von 30 Minuten vor der Behandlung soll für eine ausreichende Hydrierung gesorgt werden. Eine Infusion mit einer 2 Liter 0,9 %-NaCl-Lösung wird über 6 Stunden intravenös appliziert. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich 13,0 Infusionen je 2 Liter der 0,9 %-NaCl-Lösung jährlich (13).

Dexamethason und Trägerlösung

Dexamethason wird als Begleitmedikation für die Therapie mit MVAC einmal täglich im Zeitraum von 15 Minuten vor der Anwendung in einer Dosierung von 12 mg als eine intravenöse 15-minütige Infusion gegeben. Als Trägerlösung soll zusätzlich jeweils 0,1 Liter der 0,9 %-NaCl-Lösung verwendet werden. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich 13,0 Behandlungstage und somit 13,0 Infusionen Dexamethason (je 12 mg) und der 0,9 %-NaCl-Lösung (jeweils 0,1 Liter) jährlich (13).

Granisetron

Als eine weitere Begleitmedikation soll Granisetron als eine 15-minütige Infusion in einer Dosierung von 1 mg 15 Minuten vor der Anwendung gegeben werden. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich 13,0 Infusionen mit je 1 mg Granisetron jährlich (13).

Forcierte Diurese

Bei der Anwendung des MVAC-Schemas ist am Tag 2 eine forcierte Diurese nötig. Zweimal pro Zyklus werden jeweils 25 g Mannitol als 10%ige Lösung (insgesamt 500 ml einer 10 %-igen Mannitol-Infusionslösung) als eine 15-minütige Infusion verabreicht. Dabei findet die erste Gabe mit Verabreichung der Behandlung und die zweite eineinhalb Stunden danach statt. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich 26,0 Infusionen mit jeweils 25 g Mannitol als 10%ige Lösung jährlich (13).

Antiemese

Aprepitant

Im Rahmen der antiemetischen Behandlung wird an den Tagen 3 und 4 des MVAC-Schemas Aprepitant oral in einer Dosierung von 80 mg einmal täglich verabreicht. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 26,0 Kapseln je 80 mg Aprepitant jährlich (13).

Dexamethason

Dexamethason wird ebenfalls zur antiemetischen Behandlung an den Tagen 3 bis 5 in einer Dosierung von 8 mg einmal am Tag oral verabreicht. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 39,0 Tabletten je 8 mg jährlich (13).

Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung

Für die Zubereitung von parenteralen Lösungen fällt für Enfortumab Vedotin und die Arzneimittel der ZVT für jede intravenöse Therapie eine Hilfstaxe für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen in Höhe von 81,00 € pro Einmalgabe an (Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 01.03.2022 (54).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
<u>Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung:</u> Enfortumab Vedotin, Cisplatin, Docetaxel, Doxorubicin, Enfortumab Vedotin, Gemcitabin, Methotrexat, Paclitaxel, Vinblastin, Vinflunin	81,00 €
<u>Infusionspauschale:</u> Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-02100): Enfortumab Vedotin, Gemcitabin, Vinflunin Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-02101): Docetaxel, MVAC	7,55 € 18,59 €
<u>Ambulante Betreuung:</u> Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-01511): Paclitaxel Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-01512): Cisplatin, MVAC	98,24 € 146,35 €
<u>Cisplatin:</u> Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung (ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9 mg/ml 0,9 % Infusionslösung 10 x 1.000 ml bzw. 20 x 500 ml) PZN: 17306453 (10 x 1.000 ml) PZN: 17306424 (20 x 500 ml)	<u>Cisplatin als Monotherapie: Dosierungsschema 1:</u> 9,73–15,04 € pro Behandlungstag 13,0–17,4 Behandlungen pro Jahr: 126,44 €–261,64 € <u>Cisplatin als Monotherapie: Dosierungsschema 2:</u> 9,73–15,04 € pro Behandlungstag 65,0–87,0 Behandlungen pro Jahr: 632,19 €–1.308,18 € <u>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin:</u> 9,73–15,04 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 126,44 €–195,47 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro^a
<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese Mannitol 10 % Infusionslösung (MANNITOL INFUSIONSLÖSUNG 10, 10 x 500 ml) PZN: 07511100	<u>Cisplatin als Monotherapie: Dosierungsschema 1</u> 9,11 € pro Behandlungstag 13,0–17,4 Behandlungen pro Jahr: 118,43 €–158,51 € <u>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin:</u> 9,11 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 118,43 €
<u>Docetaxel:</u> Dexamethason 2 x 8 mg p. o. (DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten) PZN: 01436509 (100 Stück) PZN: 01436490 (50 Stück) PZN: 01436478 (10 Stück) Dexamethason 2 x 8 mg p. o. (FORTECORTIN 8 mg Tabletten) PZN: 07449944 (20 Stück)	<u>Docetaxel als Monotherapie:</u> 2,43 € pro Behandlungstag 104,4 Behandlungen pro Jahr: 126,95 € <u>Docetaxel in Kombination mit Gemcitabin^c:</u> <u>Dosierungsschema 1:</u> 6,0 Behandlungen pro Jahr: 62,98 € <u>Docetaxel in Kombination mit Gemcitabin^c:</u> <u>Dosierungsschema 2:</u> 6,0–9,0 Behandlungen pro Jahr: 62,98 €–85,57 €
<u>Paclitaxel:</u> Dexamethason 2 x 20 mg p. o. (Dexamethason TAD 20 mg Tabletten) PZN: 13721936 (50 Stück) PZN: 13721913 (20 Stück)	<u>Paclitaxel als Monotherapie:</u> 4,68 € pro Behandlungstag 34,8 Behandlungen pro Jahr: 81,49 € <u>Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin^c:</u> 12,0 Behandlungen pro Jahr: 52,28 €
<u>Paclitaxel:</u> Dimetinden 8 mg i. v. (HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 5 Stück) ^b PZN: 14039916	<u>Paclitaxel als Monotherapie:</u> 6,08 € pro Behandlungstag 17,4 Behandlungen pro Jahr: 105,72 € <u>Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin^c:</u> 6,0 Behandlungen pro Jahr: 45,57 €
<u>Paclitaxel:</u> Cimetidin 300 mg i. v. (H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösung Ampullen, 10 x 2 ml) PZN: 04109633	<u>Paclitaxel als Monotherapie:</u> 3,52 € pro Behandlungstag 17,4 Behandlungen pro Jahr: 61,25 € <u>Paclitaxel in Kombination mit Gemcitabin^c:</u> 6,0 Behandlungen pro Jahr: 35,20 €
<u>MVAC an Tagen 1, 8 und 22:</u> Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung (ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9 mg/ml 0,9 % Infusionslösung 20 x 500 ml) PZN: 17306424	2,07 € pro Behandlungstag 39,0 Behandlungen pro Jahr: 80,67 €
<u>MVAC am Tag 2:</u> Trägerlösung Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung (ISOTONISCHE Natriumchlorid Demo P Inj.-Lösung 10 x 250 ml) PZN: 10275235	1,95 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 25,34 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro^a
<u>MVAC am Tag 2:</u> Aprepitant 125 mg p. o. (APREPITANT AL 125 mg Hartkapseln, 5 Stück) PZN: 15376834	16,04 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 208,55 €
<u>MVAC am Tag 2:</u> Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung (ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9 mg/ml 0,9 % Infusionslösung 10 x 1.000 ml) PZN: 17306453	6,48 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 84,29 €
<u>MVAC am Tag 2:</u> Dexamethason 12 mg i. v. (DEXAHEXAL 4 mg/1 ml Injektionslösung, 100 Stück) PZN: 01276916	1,59 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 20,67 €
<u>MVAC am Tag 2:</u> Trägerlösung Dexamethason: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung (ISOTONISCHE Kochsalzlösung 0,9 % Bernburg Infusionslösung 10 x 100 ml) PZN: 09542381	1,26 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 16,38 €
<u>MVAC am Tag 2:</u> Granisetron 1 mg i. v. (GRANISETRON Baxter 1 mg/ml Injektionslösung, 10 x 1 ml) PZN: 16791363	8,90 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 115,74 €
<u>MVAC am Tag 2:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung (MANNITOL INFUSIONSLÖSUNG 10, 10 x 500 ml) PZN: 07511100	9,11 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 118,43 €
<u>Antiemese für MVAC:</u> Aprepitant 80 mg p. o. (Aprepitant AL 80 mg Hartkapseln, 2 Stück) PZN: 14853025	15,34 € pro Behandlungstag 26,0 Behandlungen pro Jahr: 398,84 €
<u>Antiemese für MVAC:</u> Dexamethason 8 mg p. o. (FORTECORTIN 8 mg Tabletten, 20 Stück) PZN: 07449944	1,57 € pro Behandlungstag 39,0 Behandlungen pro Jahr: 61,41 €
<p>a: Die Kostenberechnungen basieren jeweils auf ungerundeten Werten.</p> <p>b: Als Prämedikation von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe aktuell kein Diphenhydramin zur intravenösen Anwendung gelistet ist, wird für die Kostendarstellung Dimetinden als vergleichbares Antihistaminikum gewählt.</p> <p>c: Für die Kombinationschemotherapien Gemcitabin + Docetaxel und Gemcitabin + Paclitaxel wurden die zusätzlich notwendigen Leistungen wegen der zeitlich begrenzten Behandlungsdauer mit ganzen Packungen, statt mit Tagestherapiekosten, gerechnet.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; PZN: Pharmazentralnummer.</p>	

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

Gemäß der Hilfstaxe wird ein Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung der Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen als sonstige GKV-Leistung verrechnet (54).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechen den Fachinformationen sowie der klinischen Versorgungspraxis bei den Patienten im Anwendungsgebiet (4, 5, 13, 3, 31-33, 2).

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 bzw. 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	294,45 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Monochemotherapien</i>			
Cisplatin Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.053,00 €–1.409,40 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3–4,4 l/Tag	126,44 €–261,64 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	118,43 €–158,51 €
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1.902,55 €–2.546,49 €
Cisplatin Dosierungsschema 2		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	5.265,00 €–7.047,00 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3–4,4 l/Tag	632,19 €–1.308,18 €
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	9.512,75 €–12.732,45 €
Docetaxel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 8 mg p. o.	126,95 €
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	323,47 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 20 mg p. o.	81,49 €
		Prämedikation: Dimetinden 1 mg/10 kg i. v.	105,72 €
		Prämedikation: Cimetidin 300 mg i. v.	61,25 €
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 4 Stunden EBM-01511	1.709,38 €
Vinflunin		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	131,37 €
Kombinationschemotherapien			
Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	196,30 €–294,45 €
		<u>Cisplatin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.053,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Gemcitabin + Cisplatin (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung	118,43 €
		<u>Cisplatin:</u> Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % 3–4,4 l/Tag	126,44 €–195,47 €
		<u>Cisplatin:</u> Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1.902,55 €
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	972,00 €
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	45,30 €
		<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	486,00 €
		<u>Docetaxel:</u> <u>Prämedikation</u> <u>Dexamethason</u> 2 x tgl. x 8 mg p. o.	62,98 €
		<u>Docetaxel:</u> Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	111,54 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	972,00 €–1.458,00 €
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	45,30 €–67,95 €
		<u>Docetaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	486,00 €–729,00 €
		<u>Docetaxel:</u> Prämedikation Dexamethason 2 x tgl. x 8 mg p. o.	62,98 €–85,57 €
		<u>Docetaxel:</u> Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	111,54 €–167,31 €
		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	972,00 €
Gemcitabin + Paclitaxel		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	45,30 €
		<u>Paclitaxel:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	486,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Gemcitabin + Paclitaxel (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason 2 x tgl. x 20 mg p. o.	52,28 €
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dimetinden 1 mg/10 kg i. v.	45,57 €
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Cimetidin 300 mg i. v.	35,20 €
		<u>Paclitaxel:</u> Ambulante Betreuung Dauer mehr als 4 Stunden EBM-01511	589,44 €
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)		<u>Methotrexat:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
		<u>Vinblastin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
		<u>Doxorubicin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.053,00 €
		<u>Cisplatin:</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.053,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC) (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<i>Zus. notw. GKV-Kosten an den Tagen 1/8/22</i>	
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 0,5 l/Tag	80,67 €
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	725,01 €
		<i>Zus. notw. GKV-Leistungen am Tag 2</i>	
		Trägerlösung Cisplatin: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 0,25 l/Tag	25,34 €
		Aprepitant 125 mg p. o.	208,55 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 2 l/Tag	84,29 €
		Dexamethason 12 mg i. v.	20,67 €
		Trägerlösung Dexamethason Natriumchlorid 0,9% Infusionslösung, 0,1 l/Tag	16,38 €
		Granisetron 1 mg i. v.	115,74 €
		Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung, 50,0 g/Tag	118,43 €
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1.902,55 €
		<i>Antiemese</i>	
		Aprepitant 80 mg p. o	398,84 €
Dexamethason 8 mg p. o.	61,41 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Best Supportive Care			
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	Keine	Keine
<p>a: Die Kostenberechnungen basieren jeweils auf ungerundeten Werten.</p> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i>; p. o.: peroral; tgl.: täglich; UC: Urothelkarzinom.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enfortumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	141.218,22 €	294,45 €	3.159,00 €	144.671,67 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monochemotherapien</i>					
Cisplatin Dosierungsschema 1	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	931,84 €– 3.263,02 €	2.147,42 €– 2.966,64 €	1.053,00 €– 1.409,40 €	4.132,26 €– 7.639,06 €
Cisplatin Dosierungsschema 2		2.871,05 €– 3.842,79 €	10.144,94 €– 14.040,63 €	5.265,00 €– 7.047,00 €	18.280,99 €– 24.930,42 €
<i>Cisplatin Gesamt^b</i>		<i>931,84 €– 3.842,79 €</i>	<i>2.147,42 €– 14.040,63 €</i>	<i>1.053,00 €– 7.047,00 €</i>	<i>4.132,26 €– 24.930,42 €</i>
Docetaxel		19.205,60 €	450,42 €	1.409,40 €	21.065,41 €
Paclitaxel		17.485,96 €	1.957,83 €	1.409,40 €	20.853,19 €
Vinflunin		68.953,76 €	131,37 €	1.409,40 €	70.494,53 €
<i>Kombinationschemotherapien</i>					
Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> 7.014,54 €	<u>Gemcitabin:</u> 196,30 €– 294,45 €	<u>Gemcitabin:</u> 3.159,00 €	<u>Gemcitabin:</u> 10.369,84 €– 10.467,99 €
		<u>Cisplatin:</u> 1.506,05 €	<u>Cisplatin:</u> 2.147,42 €– 2.216,45 €	<u>Cisplatin:</u> 1.053,00 €	<u>Cisplatin:</u> 4.706,47 €– 4.775,50 €
		<u>Gemcitabin + Cisplatin:</u> 8.520,59 €	<u>Gemcitabin + Cisplatin:</u> 2.343,72 €– 2.510,90 €	<u>Gemcitabin + Cisplatin:</u> 4.212,00 €	<u>Gemcitabin + Cisplatin:</u> 15.076,31 €– 15.243,49 €
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 1		<u>Gemcitabin:</u> 2.022,72 €	<u>Gemcitabin:</u> 45,30 €	<u>Gemcitabin:</u> 972,00 €	<u>Gemcitabin:</u> 3.040,02 €
		<u>Docetaxel:</u> 7.496,10 €	<u>Docetaxel:</u> 174,52 €	<u>Docetaxel:</u> 486,00 €	<u>Docetaxel:</u> 8.156,62 €
		<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 9.518,82 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 219,82 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 1.458,00 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 11.196,64 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro ^a
Gemcitabin + Docetaxel Dosierungsschema 2	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>Gemcitabin:</u> 2.158,32 €– 3.237,48 €	<u>Gemcitabin:</u> 45,30 €– 67,95 €	<u>Gemcitabin:</u> 972,00 €– 1.458,00 €	<u>Gemcitabin:</u> 3.175,62 €– 4.763,43 €
		<u>Docetaxel:</u> 6.622,62 €– 9.933,93 €	<u>Docetaxel:</u> 174,52 €– 252,88 €	<u>Docetaxel:</u> 486,00 €– 729,00 €	<u>Docetaxel:</u> 7.283,14 €– 10.915,81 €
		<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 8.780,94 €– 13.171,41 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 219,82 €– 320,83 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 1.458,00 €– 2.187,00 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 10.458,76 €– 15.679,24 €
		<u>Gemcitabin:</u> 2.022,72 €– 3.237,48 €	<u>Gemcitabin:</u> 45,30 €– 67,95 €	<u>Gemcitabin:</u> 972,00 €– 1.458,00 €	<u>Gemcitabin:</u> 3.040,02 €– 4.763,43 €
<i>Gemcitabin + Docetaxel Gesamt^b</i>		<u>Docetaxel:</u> 6.622,62 €– 9.933,93 €	<u>Docetaxel:</u> 174,52 €– 252,88 €	<u>Docetaxel:</u> 486,00 €– 729,00 €	<u>Docetaxel:</u> 7.283,14 €– 10.915,81 €
		<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 8.780,94 €– 13.171,41 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 219,82 €– 320,83 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 1.458,00 €– 2.187,00 €	<u>Gemcitabin + Docetaxel:</u> 10.458,76 €– 15.679,24 €
		<u>Gemcitabin:</u> 2.158,32 €	<u>Gemcitabin:</u> 45,30 €	<u>Gemcitabin:</u> 972,00 €	<u>Gemcitabin:</u> 3.175,62 €
Gemcitabin + Paclitaxel		<u>Paclitaxel:</u> 6.029,64 €	<u>Paclitaxel:</u> 722,49 €	<u>Paclitaxel:</u> 486,00 €	<u>Paclitaxel:</u> 7.238,13 €
		<u>Gemcitabin + Paclitaxel:</u> 8.187,96 €	<u>Gemcitabin + Paclitaxel:</u> 767,79 €	<u>Gemcitabin + Paclitaxel:</u> 1.458,00 €	<u>Gemcitabin + Paclitaxel:</u> 10.413,75 €
		<u>Methotrexat:</u> 3.694,86 €	<u>Methotrexat:</u> - €	<u>Methotrexat:</u> 3.159,00 €	<u>Methotrexat:</u> 6.853,86 €
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)		<u>Vinblastin:</u> 4.419,87 €	<u>Vinblastin:</u> - €	<u>Vinblastin:</u> 3.159,00 €	<u>Vinblastin:</u> 7.578,87 €
		<u>Doxorubicin:</u> 2.443,61 €	<u>Doxorubicin:</u> - €	<u>Doxorubicin:</u> 1.053,00 €	<u>Doxorubicin:</u> 3.496,61 €
		<u>Cisplatin:</u> 1.506,05 €	<u>Cisplatin:</u> - €	<u>Cisplatin:</u> 1.053,00 €	<u>Cisplatin:</u> 2.559,05 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro ^a
Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC) (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	<u>MVAC:</u> 12.064,39 €	<u>MVAC:</u> 3.757,87 €	<u>MVAC:</u> 8.424,00 €	<u>MVAC:</u> 24.246,26 €
Best Supportive Care					
BSC	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor.	82.125,00 € ^c	- €	- €	82.125,00 € ^c
<p>Quelle: (55)</p> <p>a: Die Kostenberechnungen basieren jeweils auf ungerundeten Werten.</p> <p>b: Die Darstellung der Spanne an Gesamtkosten erfolgt, um die Kostenspannen einzelner Arzneimittel und deren Kombination adäquat abzubilden. Die Gesamtkosten ergeben sich unter Berücksichtigung der minimalen bzw. maximalen Kosten beider Dosierungsschemata und stellen keine Summe der einzelnen Komponenten dar.</p> <p>c: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer SAPV</p> <p>Abkürzungen: BSC: <i>Best Supportive Care</i>; MVAC: Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-(L)1: <i>Programmed cell death receptor-1</i> und <i>Programmed cell death ligand-1</i>; SAPV: Spezialisierte ambulante Palliativversorgung; UC: Urothelkarzinom.</p>					

Nachfolgend werden die Rechenwege für alle Wirkstoffe zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient auf Basis der in Abschnitt 3.3.1 bis Abschnitt 3.3.4 ermittelten Verbräuche, Kosten pro Packung, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie sonstigen GKV-Kosten dargestellt.

Die GKV-Jahrestherapiekosten ergeben sich pro Patient aus den Tagestherapiekosten multipliziert mit der Anzahl an Verabreichungen pro Jahr, welche sich anhand der nachfolgenden Formel berechnen lassen:

$$\text{GKV-Tagestherapiekosten pro Patient} = (\text{GKV-Kosten pro Packung} \times \text{Anzahl an Durchstechflaschen pro Gabe}) \times \text{Behandlungstage pro Jahr}$$

Für Enfortumab Vedotin sowie den Chemotherapien der ZVT werden bei allen Berechnungen ganze Durchstechflaschen herangezogen, da die Durchstechflaschen nicht am nächsten Tag weiterverwendet werden dürfen.

Sofern es sich um zeitlich limitierte Behandlungen handelt (z. B. Verabreichung über eine bestimmte Anzahl an Zyklen), basieren die Berechnungen auf ganzen Packungen, unter Beachtung der Wirtschaftlichkeitsprinzips durch Kombination der günstigsten Packungen mit möglichst passender Stückzahl, wodurch jedoch ein Verwurf entsteht.

Zu bewertendes Arzneimittel

Enfortumab Vedotin

Für die Verabreichung von Enfortumab Vedotin werden an drei Tagen in einem vierwöchigen Behandlungszyklus 2 x 30 mg und 2 x 20 mg-Packungen benötigt. Bei 13,0 Zyklen pro Jahr entspricht dies 78,0 Durchstechflaschen mit 30 mg und 78,0 Durchstechflaschen mit 20 mg Enfortumab Vedotin.

$$1.084,39 \text{ €} \times 78,0 + 726,10 \text{ €} \times 78,0 + 294,45 \text{ €} + 3.159,00 \text{ €} = 144.671,67 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten für Enfortumab Vedotin betragen jährlich 141.218,22 € pro Patient. Nach Addition der sonstigen und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Jahr belaufen sich die Jahrestherapiekosten insgesamt auf 144.671,67 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Monochemotherapien****Cisplatin**Dosierungsschema 1*

Gemäß dem Dosierungsschema 1 werden für einen Durchschnittspatienten 1 x 100mg bis 2 x 100 mg + 1 x 50 mg Cisplatin einmal in einem drei- bis vierwöchigem Behandlungszyklus pro Jahr benötigt.

$$71,68 \text{ €} \times 13,0 + 2.147,42 \text{ €} + 1.053,00 \text{ €} \text{ bis} \\ (71,68 \text{ €} \times 2 + 44,17 \text{ €}) \times 17,4 + 2.966,64 \text{ €} + 1.409,40 \text{ €} = 4.132,26 \text{ €} - 7.639,06 \text{ €}$$

Bei 13,0–17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ergibt sich eine Kostenspanne von 931,84 €–3.263,02 €. Bei der Addition von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und der sonstigen GKV-Kosten ergibt sich insgesamt eine Kostenspanne von 4.132,26 €–7.639,06 € pro Jahr.

Dosierungsschema 2

Bei der Gabe des Dosierungsschemas 2 werden jeweils Einheiten zu 50 mg Cisplatin an fünf Tagen eines Zyklus alle 3 bis 4 Wochen für einen Standardpatienten gebraucht.

$$44,17 \text{ €} \times 65,0 + 10.144,94 \text{ €} + 5.265,00 \text{ €} \text{ bis} \\ 44,17 \text{ €} \times 87,0 + 14.040,63 \text{ €} + 7.047,00 \text{ €} = 18.280,99 \text{ €} - 24.930,42 \text{ €}$$

Bei 13,0–17,4 Behandlungszyklen pro Jahr (entsprechend 65,0–87,0 Behandlungen pro Jahr) ergibt sich eine Kostenspanne von 2.871,05 €–3.842,79 €. Bei der Addition von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und der sonstigen GKV-Kosten ergibt sich insgesamt eine Kostenspanne von 18.280,99 €–24.930,42 € pro Jahr.

Gesamt

Bei der Summe der Jahrestherapiekosten für Cisplatin werden beide Dosierungsschemas berücksichtigt und in die Kostenspanne einbezogen.

$$71,68 \text{ €} \times 13,0 + 2.147,42 \text{ €} + 1.053,00 \text{ €} \text{ bis} 44,17 \text{ €} \times 87,0 + 14.040,63 \text{ €} + 7.047,00 \text{ €} \\ = 4.132,26 \text{ €} - 24.930,42 \text{ €}$$

Bei 13,0–17,4 Behandlungszyklen pro Jahr betragen die Jahrestherapiekosten 931,84 €–3.842,79 €. Bei der Addition der sonstigen GKV-Kosten und der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten betragen die Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV insgesamt 4.132,26 €–24.930,42 € pro Patient.

Docetaxel

Ein Standardpatient benötigt zur Herstellung seiner Dosierung einmal in einem dreiwöchigen Behandlungszyklus 160 mg Docetaxel.

$$1.103,77 \text{ €} \times 17,4 + 450,42 \text{ €} + 1.409,40 \text{ €} = 21.065,41 \text{ €}$$

Bei 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben sich Jahrestherapiekosten von 19.205,60 €. Werden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und sonstigen GKV-Kosten berücksichtigt, belaufen sich die jährlichen Therapiekosten auf 21.065,41 € pro Patient.

Paclitaxel

Zur Erreichung des jährlichen Verbrauchs von einem Standardpatienten für Paclitaxel wird einmal 1 x 150 mg und 2 x 100 mg in einem dreiwöchigen Zyklus benötigt.

$$428,20 \text{ €} \times 17,4 + 288,37 \text{ €} \times 34,8 + 1.957,83 \text{ €} + 1.409,40 \text{ €} = 20.853,19 \text{ €}$$

Bei der Hochrechnung auf ein Jahr betragen die Kosten bei 17,4 Behandlungszyklen 17.485,96 €. Nach der Addition von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und der sonstigen GKV-Kosten ergibt sich insgesamt eine Summe von 20.853,19 € je Patient pro Jahr.

Vinflunin

Vinflunin wird alle 21 Tage einmal pro Zyklus verabreicht. Zur Herstellung der Dosierung werden Einheiten zu 2 x 250 mg und 3 x 50 mg benötigt.

$$1.514,84 \text{ €} \times 34,8 + 311,06 \text{ €} \times 52,2 + 131,37 \text{ €} + 1.409,40 \text{ €} = 70.494,53 \text{ €}$$

Bei 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr, ergeben sich die Jahrestherapiekosten von 68.953,76 €. Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der sonstigen GKV-Leistungen je Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 70.494,53 € pro Patient.

Kombinationschemotherapien*Gemcitabin + Cisplatin*

Für einen Standardpatienten werden zur Herstellung der Dosierung von Gemcitabin 2 x 1.000 mg dreimal in einem vierwöchigen Zyklus und einmal pro Zyklus Cisplatin in einer Dosierung von 1 x 100 mg und 1 x 50 mg benötigt.

$$\begin{aligned} &89,93 \text{ €} \times 78,0 + 71,68 \text{ €} \times 13,0 + 44,17 \text{ €} \times 13,0 + 2.343,72 \text{ €} + 4.212,00 \text{ €} \text{ bis} \\ &89,93 \text{ €} \times 78,0 + 71,68 \text{ €} \times 13,0 + 44,17 \text{ €} \times 13,0 + 2.510,90 \text{ €} + 4.212,00 \text{ €} \\ &= 15.076,31 \text{ €} - 15.243,49 \text{ €} \end{aligned}$$

Bei 13,0 Behandlungszyklen pro Jahr, ergeben sich die Jahrestherapiekosten von 8.520,59 €. Nach der Addition der zusätzlich notwendigen Leistungen und sonstigen GKV-Kosten pro Patient pro Jahr, belaufen sich demnach die Gesamtjahrestherapiekosten auf insgesamt 15.076,31 €–15.243,49 € pro Patient jährlich.

*Gemcitabin + Docetaxel**Dosierungsschema 1*

Bei notwendigen Packungseinheiten für einen Standardpatienten von 2 x 1.000 mg + 6 x 200 mg Gemcitabin und 1 x 160 mg + 1 x 20 mg Docetaxel in einem dreiwöchigen Behandlungszyklus, ergeben sich bei 6,0 Zyklen pro Jahr Arzneimittelkosten von 9.518,82 €.

$$\begin{aligned} &89,93 \text{ €} \times 12,0 + 26,21 \text{ €} \times 36,0 + 1.103,77 \text{ €} \times 6,0 + 145,58 \text{ €} \times 6,0 + 219,82 \text{ €} + 1.458,00 \text{ €} \\ &= 11.196,64 \text{ €} \end{aligned}$$

Die Arzneimittelkosten werden mit den Kosten der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 11.196,64 € pro Patient.

Dosierungsschema 2

Bei der Dosierungsschema 2 werden Einheiten für einen Standardpatienten von 4 x 1.000 mg Gemcitabin und einmal 1 x 160 mg Docetaxel benötigt, bei 6,0–9,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 8.780,94 €–13.171,41 €.

$$\begin{aligned} &89,93 \text{ €} \times 24,0 + 1.103,77 \text{ €} \times 6,0 + 219,82 \text{ €} + 1.458,00 \text{ €} \text{ bis} \\ &89,93 \text{ €} \times 36,0 + 1.103,77 \text{ €} \times 9,0 + 320,83 \text{ €} + 2.187,00 \text{ €} \\ &= 10.458,76 \text{ €} - 15.679,24 \text{ €} \end{aligned}$$

Bei der Addition der sonstigen GKV-Kosten und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betragen die Gesamtjahrestherapiekosten bei 6,0–9,0 Zyklen je 21 Tage im Jahr insgesamt 10.458,76 €–15.679,24 € pro Patient.

Gesamt

Bei der Summe der Jahrestherapiekosten für die Kombination aus Gemcitabin + Docetaxel werden beide Dosierungsschemas berücksichtigt und in die Kostenspanne einbezogen.

$$\begin{aligned} &89,93 \text{ €} \times 24,0 + 1.103,77 \text{ €} \times 6,0 + 219,82 \text{ €} + 1.458,00 \text{ €} \text{ bis} \\ &89,93 \text{ €} \times 36,0 + 1.103,77 \text{ €} \times 9,0 + 320,83 \text{ €} + 2.187,00 \text{ €} \\ &= 10.458,76 \text{ €} - 15.679,24 \text{ €} \end{aligned}$$

Bei 6,0–9,0 Behandlungszyklen pro Jahr betragen die Jahrestherapiekosten 8.780,94 €–13.171,41 €. Bei der Addition der sonstigen GKV-Kosten und der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten betragen die Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV insgesamt 10.458,76 €–15.679,24 € pro Patient.

Gemcitabin + Paclitaxel

Zur Kostenberechnung für einen Standardpatienten werden an jeweils drei Tagen je Zyklus 2 x 1.000 mg Gemcitabin und einmal 1 x 175 mg Paclitaxel in einem vierwöchigen Behandlungszyklus benötigt. Demnach ergeben sich bei 6,0 Zyklen Jahrestherapiekosten von 8.187,96 €.

$$89,93 \text{ €} \times 24,0 + 428,20 \text{ €} \times 6,0 + 288,37 \text{ €} \times 12 + 767,79 \text{ €} + 1.458,00 \text{ €} = 10.413,75 \text{ €}$$

Dieses Ergebnis wird mit den Kosten der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr addiert. Die Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV belaufen sich demnach auf insgesamt 10.413,75 € pro Patient.

Methotrexat + Vinblastin + Doxorubicin + Cisplatin (MVAC)

Gemäß dem MVAC-Schema betragen die notwendigen Einheiten zur Kostenberechnung für Methotrexat für einen Standardpatienten 2 x 50 mg drei Mal pro Zyklus, für Vinblastin 1 x 10 mg drei Mal pro Zyklus, für Doxorubicin 1 x 50 mg + 1 x 10 mg einmal pro Zyklus und für Cisplatin 1 x 100 mg + 1 x 50 mg in einem vierwöchigen Zyklus.

$$\begin{aligned} &47,37 \text{ €} \times 78,0 + 113,33 \text{ €} \times 39,0 + 149,46 \text{ €} \times 13,0 + 38,51 \text{ €} \times 13,0 + 71,68 \text{ €} \times 13,0 + \\ &44,17 \text{ €} \times 13,0 + 3.757,87 \text{ €} + 8.424,00 \text{ €} \\ &= 24.246,26 \text{ €} \end{aligned}$$

Bei 13,0 Zyklen pro Jahr ergeben sich die Jahrestherapiekosten für MVAC in Höhe von 12.064,39 €. Bei der Addition von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und der sonstigen GKV-Kosten ergibt sich insgesamt eine Summe von 24.246,26 € je Patient pro Jahr.

Best Supportive Care

Die Kosten für BSC für Patienten betragen gemäß § 37b SGB V 225,00 € pro Tag.

$$225,00 \text{ €} \times 365 = 82.125,00 \text{ €}$$

Die Patienten, die SAPV erhalten, werden 365 Tage im Jahr mit BSC versorgt. Demnach belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 82.125,00 € pro Patient im Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Zielpopulation von Enfortumab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC, die einen PD-(L)1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, wird von einer Spanne in Höhe von 543-993 GKV-versicherten Patienten ausgegangen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist für die Erstzulassung von Enfortumab Vedotin nicht valide abschätzbar, welcher Anteil der in Frage kommenden Patienten tatsächlich eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin erhalten wird. Auch wenn der Bedarf an spezifischen und zielgerichteten Therapien im vorliegenden AWG hoch ist, werden nicht alle Patienten Enfortumab Vedotin erhalten. Insbesondere die nachfolgenden Determinanten erlauben keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Enfortumab Vedotin:

- zeitlicher Eingang in die Leitlinie sowie zeitlicher Eingang der Empfehlungen in die Versorgungspraxis;
 - Therapieentscheidungen auf Basis individueller Patientenfaktoren lassen einen Versorgungsanteil nicht sicher schätzen.
- Patientenpräferenzen;
- weitere mögliche Neuzulassungen (wie z. B. Sacituzumab Govitecan).

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 auf Basis der evaluierten Größe der Zielpopulation liegen wird. Da insgesamt ein konkreter Versorgungsanteil basierend auf der sich stetig verändernden Versorgungslandschaft nicht valide geschätzt werden kann, verzichtet Astellas auf eine nachfolgende Darstellung des Marktanteils sowie der Versorgungsanteile.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Quellen für die Angabe zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch, zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen der im Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittel bilden die Fachinformationen, die Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, SAPV, Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen eines Erwachsenen (Mikrozensus 2017), etablierte klinische Protokolle, sowie Protokolle aus den klinischen Studien. Die Berechnung der Kosten für Enfortumab Vedotin, als auch alle intravenös applizierten Chemotherapien der ZVT ist vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche abhängig. Hierzu wurden die Maße eines durchschnittlichen Patienten vom statistischen Bundesamt herangezogen und die Körperfläche anhand der Formel von Dubois & Dubois berechnet.

Als Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten, die für GKV entstehen, sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Apothekenverkaufspreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der WEBAPO[®]LAUER-Steuer vom 01.04.2022 entnommen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem EBM für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (1. Quartal 2022 mit dem Stand vom 02.03.2022) entnommen (51).

Hinsichtlich der Beschreibung der Versorgungsanteile wurden Informationen aus Leitlinien und Fachinformationen gewonnen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-203. Enfortumab Vedotin zur Behandlung des Urothelkarzinoms. Stand: 16.11.2021. 2021.
2. Astellas Pharma Europe B.V. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.
3. Accord Healthcare B.V. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2021.
4. Powles, T., Rosenberg, J. E., Sonpavde, G. P., Loriot, Y., Duran, I. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2021; 384(12): 1125-1135.
5. Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD). Clinical Study Report: An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). Stand: 25.01.2021. 2021.
6. Pierre Fabre Medicament. Javlor® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
7. AqVida GmbH. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2018.
8. Dumez, H., Martens, M., Selleslach, J., Guetens, G., De Boeck, G. et al. Docetaxel and gemcitabine combination therapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a phase II and pharmacologic study. *Anticancer Drugs* 2007; 18(2): 211-218.
9. Ardavanis, A., Tryfonopoulos, D., Alexopoulos, A., Kandyliis, C., Lainakis, G. et al. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *British Journal of Cancer* 2005; 92(4): 645-650.
10. Albers, P., Park, S. I., Niegisch, G., Fechner, G., Steiner, U. et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Annals of Oncology* 2011; 22(2): 288-294.

11. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
12. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 06.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2020.
13. Engelhardt, M. Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. Kapitel 17, Urogenitaltumoren. 7. Auflage. Springer. 2020.
14. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V. [online]. Stand: 2022. URL: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/palliativ/sapv_vertrag.pdf [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
15. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4 [Zugriff: 01.04.2022]. 2018.
16. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-313.
17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslsg.-Konz., 1 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DOCETAXEL Hikma 160 mg/8 ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 160 mg [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ADRIMEDAC 10 mg 2 mg/ml Infusionslösung, 1 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ADRIMEDAC 50 mg 2 mg/ml Infusionslösung, 1 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1000 mg Plv.z.H.Inf.-L., 1000 mg [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu METHOTREXAT medac 25 mg/ml 50 mg Inj.-Lsg.Dsfl., 1 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.

23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PACLITAXEL Kabi 100 mg Infusionslsg.-Konzentrat, 16,7 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
24. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VINBLASTINSULFAT Teva 1 mg/ml Inj.Lsg.Durchst.F., 10 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
25. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu JAVLOR 25 mg/ml Konzentrat z.Herst.e.Inf.-Lsg., 1X2 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
26. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu JAVLOR 25 mg/ml Konzentrat z.Herst.e.Inf.-Lsg., 1X10 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
27. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DOCETAXEL Hikma 20 mg/1 ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg., 20 mg [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
28. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu CISPLATIN Accord 50 mg/50 ml Infusionslsg.-Konz., 1 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
29. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 200 mg Plv.z.H.Inf.-L., 200 mg [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
30. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PACLITAXEL Kabi 6 mg/ml 150 mg Infusionslsg.-Konz., 1X25 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
31. Hikma Farmacêutica (Portugal), S. A. Docetaxel Hikma: Fachinformation [online]. Stand: 08.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2021.
32. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 09.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2020.
33. Gebro Pharma GmbH. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 01.04.2022]. 2018.
34. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg., 5 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
35. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu APREPITANT AL 80 mg Hartkapseln, 2 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
36. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu APREPITANT AL 125 mg Hartkapseln, 5 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.

37. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp., 10X2 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
38. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FORTECORTIN 8 mg Tabletten, 20 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
39. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAHEXAL 4 mg/1 ml Injektionslösung, 2X50X1 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
40. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten, 10 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
41. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten, 50 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
42. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten, 100 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
43. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten, 20 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
44. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu GRANISETRON Baxter 1 mg/ml Injektionslösung, 10X1 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
45. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu MANNITOL Inf.-Lsg. 10, 10X500 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
46. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9mg/ml 0,9% INF, 20X500 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
47. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ISOTONISCHE Kochsalzlösung Baxter 9mg/ml 0,9% INF, 10X1000 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
48. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ISOTONISCHE Kochsalzlg.0,9% Bernburg Inf.-L.PE, 10X100 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
49. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO P Inf.-Lsg., 10X250 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.
50. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten, 50 St [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.

51. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022 [online]. Stand: 02.03.2022. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 1. Quartal 2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2022.pdf) [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.

52. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DIPHENHYDRAMIN-Hevert Ampullen, 100 St [online]. Stand: 15.07.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2019.

53. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu RANITIC Injekt Infusionslösungskonzentrat, 5X5 ml [online]. Stand: 01.04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.

54. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2022 [online]. Stand: 01.03.2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.

55. Astellas Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2022. 2022.

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 Enfortumab Vedotin 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurden der aktuellen Fachinformation (FI) von Enfortumab Vedotin entnommen (1):

Anwendungsgebiete

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 in 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. Stellen Sie sicher, dass ein guter venöser Zugang vorhanden ist, bevor Sie mit der Behandlung beginnen (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin beträgt 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Tabelle 3-31: Empfohlene Dosisreduktionen 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 3-32: Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom

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.
	Grad 2, sich verschlechternd Grad 2, mit Fieber Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • 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 – Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen)
Hyperglykämie	Glucose im Blut > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl)	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis die erhöhte Glucose im Blut auf $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) gesunken ist • Wiederaufnahme der Behandlung in der gleichen Dosisstufe
Periphere Neuropathie	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • 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 – Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen)
	Grad ≥ 3	Dauerhaft absetzen.
<p>*: Die Toxizität wurde gemäß <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> 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.</p> <p>Abkürzungen: SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Epidermolysis acuta toxica</p>		

Spezielle Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [Gesamtbilirubin von 1 bis $1,5 \times$ obere Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und beliebiger Aspartat-Aminotransferase(AST)-Wert oder Gesamtbilirubin \leq ULN und AST > ULN] ist keine Dosisanpassung erforderlich. Enfortumab Vedotin wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung und nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom 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 makulo-papulöser Ausschlag, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation). 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. In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen 0,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 6,4).

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, unterbrechen Sie die Behandlung sofort und überweisen Sie an einen Facharzt. Eine histologische Bestätigung, einschließlich der Erwägung von mehreren Biopsien, ist für die Früherkennung entscheidend, da Diagnose und Intervention die Prognose verbessern können. Setzen Sie PADCEV bei bestätigtem SJS oder TEN, Grad-4- oder wiederkehrenden schweren Hautreaktionen dauerhaft ab. 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 Abschnitt 4.2 in 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 (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation). Hyperglykämie trat häufiger bei Patienten mit vorbestehender Hyperglykämie oder einem hohen Body-Mass-Index ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) auf. Patienten mit einem Ausgangs-Hämoglobin A1C (HbA1c) $\geq 8 \%$ 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 $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ($> 250 \text{ mg/dl}$) erhöht ist, soll PADCEV pausiert werden, bis die Glucose im Blut $\leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ($\leq 250 \text{ mg/dl}$) beträgt, und es soll entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 in der Fachinformation).

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie, vorwiegend periphere sensorische Neuropathie, ist unter Enfortumab Vedotin einschließlich Reaktionen vom Grad ≥ 3 aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation). 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 – Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen). PADCEV soll bei peripherer Neuropathie Grad ≥ 3 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 in der Fachinformation).

Augenerkrankungen

Bei Patienten, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, traten Augenerkrankungen, vorwiegend trockenes Auge, auf (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation). Die Patienten

sollen auf Augenerkrankungen überwacht werden. Ziehen Sie künstliche Tränenflüssigkeit zur Prophylaxe des trockenen Auges und eine Überweisung zur augenärztlichen Untersuchung in Betracht, 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 in der Fachinformation). Stellen Sie einen guten venösen Zugang sicher, bevor Sie mit PADCEV beginnen, und achten Sie während der Verabreichung auf ein mögliches Extravasat an der Infusionsstelle. Wenn ein Extravasat auftritt, stoppen Sie die Infusion und achten Sie auf Nebenwirkungen.

Embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung

Schwangere Frauen sollen über das mögliche Risiko für einen Fetus informiert werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 in der Fachinformation). 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.

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 (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation).

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 C_{max} des unkonjugierten MMAE und die *Area under the curve*(AUC)-Exposition in geringem Maße erhöht, wobei sich die Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody drug conjugate*, ADC)-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 (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation).

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 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.

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 (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation). 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab Vedotin waren Alopezie (48,8 %), Fatigue (46,8 %), verminderter Appetit (44,9 %), periphere sensorische Neuropathie (38,7 %), Diarrhoe (37,6 %), Übelkeit (36 %), Pruritus (33,4 %), Dysgeusie (29,9 %), Anämie (26,5 %), erniedrigtes Gewicht (23,4 %), makulo-papulöser Ausschlag (22,9 %), trockene Haut (21,6 %), Erbrechen (18,4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (15,3 %), Hyperglykämie (13,1 %), trockenes Auge (12,8 %), erhöhte Alaninaminotransferase (12,1 %) und Ausschlag (10,4 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (2 %) und Hyperglykämie (2 %). Neun Prozent der Patienten setzten Enfortumab Vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigste Nebenwirkung (≥ 2 %), die zum Absetzen der Dosis führte, war periphere sensorische Neuropathie (4 %). Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 44 % der Patienten auf; die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten, waren periphere sensorische Neuropathie (15 %), Fatigue (7 %), makulo-papulöser Ausschlag (4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (4 %), erhöhte Alaninaminotransferase (4 %), Anämie (3 %), Diarrhoe (3 %) und Hyperglykämie (3 %). Bei 30 % der Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund einer Nebenwirkung notwendig; die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 2 %), die zu einer Dosisreduktion führten, waren periphere sensorische Neuropathie (10 %), Fatigue (5 %), makulo-papulöser Ausschlag (4 %) und verminderter Appetit (2 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Enfortumab Vedotin als Monotherapie wurde untersucht bei 680 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die 1,25 mg/kg an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus in klinischen Studien erhielten (siehe Tabelle 3-33). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 4,7 Monaten (Bereich: 0,3 bis 34,8 Monate) gegenüber Enfortumab Vedotin exponiert.

In diesem Abschnitt sind die während klinischer Studien beobachteten Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und darin nach Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-33: Nebenwirkungen

Enfortumab Vedotin	
Organklasse nach dem MedDRA System	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Anämie Nicht bekannt¹: Neutropenie, febrile Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Hyperglykämie, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie Häufig: Periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Gangstörung, muskuläre Schwäche Gelegentlich: Demyelinisierende Polyneuropathie, Polyneuropathie, Neurotoxizität, motorische Funktionsstörung, Dysästhesie, Muskelatrophie, Neuralgie, Peroneuslähmung, Sinnesempfindungsverlust, brennendes Gefühl auf der Haut, Brennen
Augenerkrankungen	Sehr häufig: Trockenes Auge
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig: Alopezie, Pruritus, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, trockene Haut Häufig: Medikamentenausschlag, Exfoliation der Haut, Konjunktivitis, bullöse Dermatitis, Blasen, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Ekzem, Erythem, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Hautausschlag Gelegentlich: Generalisierte exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, makulovesikuläre Hautreaktion, Dermatitis, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Intertrigo, Hautreizung, Stauungsdermatitis, Blutblase Nicht bekannt¹: Epidermolysis acuta toxica, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermalnekrose, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Fatigue Häufig: Extravasat an der Infusionsstelle
Untersuchungen	Sehr häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigtes Gewicht
¹ : Basierend auf weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Insgesamt wurden 590 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg getestet. Bei 15 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 = 575), waren insgesamt 16 (2,8 %) nach Beginn der Studie positiv (13 vorübergehend und 3 dauerhaft). 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 traten bei 55 % (375) der 680 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten Hautreaktionen auf. Schwere (Grad-3- oder -4-) Hautreaktionen traten bei 13 % (85) der Patienten auf und die Mehrheit dieser Reaktionen umfasste einen makulopapulösen Ausschlag, einen erythematösen Ausschlag, einen Ausschlag oder einen Medikamentenausschlag. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen betrug 0,62 Monate (Bereich: 0,1 bis 6,4 Monate). Schwerwiegende Hautreaktionen traten bei 3,8 % (26) der Patienten auf.

In der klinischen Studie EV-201 (n = 214) kam es bei 75 % der Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten, zu einer vollständigen Rückbildung und bei 14 % zu einer teilweisen Verbesserung (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

Hyperglykämie

In klinischen Studien trat eine Hyperglykämie (Glucose im Blut > 13,9 mmol/l) bei 14 % (98) der 680 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Schwerwiegende Ereignisse mit Hyperglykämie traten bei 2,2 % der Patienten auf, 7 % der Patienten entwickelten eine schwere Hyperglykämie (Grad 3 – 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 0,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 20,3).

In der klinischen Studie EV-201 (n = 214) hatten zum Zeitpunkt der letzten Auswertung 61 % der Patienten eine vollständige Wiederherstellung und 19 % der Patienten eine teilweise Verbesserung (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

Periphere Neuropathie

In klinischen Studien trat eine periphere Neuropathie bei 52 % (352) der 680 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei 4 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3 – 4) periphere Neuropathie einschließlich sensorischer und motorischer Ereignisse auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad ≥ 2 betrug 4,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 15,8).

In der klinischen Studie EV-201 (n = 214) hatten zum Zeitpunkt der letzten Auswertung 19 % der Patienten eine vollständige Wiederherstellung und 39 % der Patienten eine teilweise Verbesserung (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

Augenerkrankungen

In klinischen Studien 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 1,3 % 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 19,1 Monate) (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

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 European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza AG
Lonzastrasse
Visp, 3930
Schweiz

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Astellas Ireland Co. Limited,
Killorglin, Co. Kerry
V93 FC86
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **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.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) im Rahmen des EPAR erstellt.

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 European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem Bewertungsbericht des *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* (2) sowie dem *EU Risk Management Plan (RMP)* (3) entnommen.

Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Hautreaktionen Hyperglykämie
Bedeutende potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Langzeitdaten zur Sicherheit

Tabelle 3-35: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilen- steine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Nicht zutreffend				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Nicht zutreffend				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Finaler Bericht zum Gesamtüberleben, basierend auf der präspezifizierten Anzahl an Ereignissen für die Studie EV-301 („ <i>An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer.</i> “) (Laufend)	Aktualisierte, explorative Analyse zum Gesamtüberleben, um zusätzliche Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin bei den in der Studie EV-301 eingeschlossenen Patienten zur Verfügung zu stellen. Die Analyse wird zudem Daten zu Patienten, welche die Behandlung mit Enfortumab Vedotin für ein Jahr oder mehr erhalten haben, enthalten.	Langzeitdaten zur Sicherheit	Finale Berichtseinreichung	Q2/2022
Eine nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (<i>Non-Interventional Post Authorization Safety Study</i> , NI-PASS) zur Beurteilung der Wirksamkeit der Patientenkarte (geplant)	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 Protokolls	9 Monate nach Zulassung durch die Europäische Kommission (EU)

Tabelle 3-36: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hautreaktionen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Empfehlungen sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 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. <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. 	Patientenkarte

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hyperglykämie	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 <u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 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 und bei Patienten mit erhöhter Blutglucose > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl), bei welchen Enfortumab Vedotin bis der Glucosespiegel im Blut < 13,9 mmol/l beträgt pausiert und entsprechend behandelt werden soll, sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 beschrieben. • Empfehlungen zur Behandlungsunterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit Enfortumab Vedotin sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 beschrieben. 	Keine
Langzeitdaten zur Sicherheit	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 5.1 <u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	Keine

Abkürzungen: 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 ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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.

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation sowie Produktinformation von Enfortumab Vedotin (PADCEV™) (1, 4), dem Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2) sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) (3) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Revised CHMP assessment report. PADCEV. Stand: 24.02.2022. 2022.
3. Astellas Pharma Inc. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN. Enfortumab vedotin (Padcev®). Version 1.0. Stand: 03.2022. 2022.
4. Astellas Pharma Europe B.V. EPAR - Produktinformation: Enfortumab Vedotin [online]. Stand: 05.05.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 07.05.2022]. 2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-37 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 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Therapie und Überwachung	S.1; Abschnitt 4.2 „Die Behandlung mit Padcev soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.“	ja
3	Überwachung	S.2; Abschnitt 4.4 „Die Patienten sollen beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden.“	ja
4	Überwachung	S.2; 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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Überwachung	S.2; 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
6	Überwachung	S.2; Abschnitt 4.4 „Die Patienten sollen auf Augenkrankungen überwacht werden.“	ja
7	Information	S.2; Abschnitt 4.6 „Schwangere Frauen sollen über das mögliche Risiko für einen Fetus informiert werden.“	ja
8	Überwachung	S.4; Abschnitt 4.9 „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.“	ja

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 (PADCEV™) mit dem Stand vom xx.2022 herangezogen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-37, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-37 bei.

Keiner der oben aufgeführten Leistungen ist bisher nicht oder nicht vollständig im EBM abgebildet. Die Durchführung, Überwachung und Information der Behandlung von Enfortumab Vedotin von einem erfahrenen Arzt mit Kenntnis des Urothelkarzinoms 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 1. Quartal 2022 mit dem Stand vom 02.03.2022 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 ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2022 [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf [Zugriff: 01.04.2022]. 2022.