

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab Vedotin (Padcev™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

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

Stand: 20.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	61
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	63
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	93
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	118
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	118
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	119
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	123

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapeutische Empfehlungen zur Erstlinientherapie und Erhaltungstherapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom.....	17
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung für das UC der Harnblase.....	24
Tabelle 3-3: Wirksamkeit von Cisplatin/Gemcitabin und Carboplatin/Gemcitabin in randomisierten Studien.....	32
Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) der Karzinome des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+	38
Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) der Karzinome des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und sonstiger nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose	40
Tabelle 3-6: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland für das Jahr 2019 nach Altersgruppen und Geschlecht	41
Tabelle 3-7: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland von 2004–2019 nach Geschlecht; Altersgruppen: 0–75+.....	42
Tabelle 3-8: Mortalität (Fallzahlen) der Karzinome des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2020 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+.....	43
Tabelle 3-9: Mortalität (Fallzahlen) des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose.....	43
Tabelle 3-10: Inzidenz und Sterbefälle der Karzinome des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (Fallzahlen) in Deutschland für die Jahre 1999–2020 nach Geschlecht; Altersgruppen 0–85+	44
Tabelle 3-11: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres- sowie 5-Jahres-Prävalenz der Karzinome des Nierenbeckens, des Harnleiter, der Harnblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane bis zum Jahr 2029.....	46
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase	49
Tabelle 3-14: Ableitung des prozentualen Anteils der Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane aus verfügbaren Datenquellen	51
Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane.....	52
Tabelle 3-16: Prozentuale Verteilung der Stadien	53
Tabelle 3-17: Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose.....	55
Tabelle 3-18: Grundlage für die Berechnung des Schritts 4	55

Tabelle 3-19: Summe der Patienten, die aus Stadium I, II und III in Stadium IV voranschreiten können.....	56
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, die nach einer Zystektomie nach Stadium IV voranschreiten	56
Tabelle 3-21: Summe der Patienten in Stadium IV.....	57
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind	57
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung	58
Tabelle 3-24: Herleitung der Zielpopulation.....	59
Tabelle 3-25: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	60
Tabelle 3-26: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-27: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-28: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-29: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-30: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enfortumab Vedotin.....	82
Tabelle 3-31: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels.....	84
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	90
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	91
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	93
Tabelle 3-36: Empfohlene Dosisreduktionen von Enfortumab Vedotin bei Nebenwirkungen	100
Tabelle 3-37: Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen von Enfortumab Vedotin bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom.....	100
Tabelle 3-38: Nebenwirkungen bei mit Enfortumab Vedotin behandelten Patienten	108
Tabelle 3-39: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	114
Tabelle 3-40: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan.....	115
Tabelle 3-41: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	115

Tabelle 3-42: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Stadien und Arten des UC der Harnblase	25
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C67) des Harnblasenkarzinoms in Deutschland von 1999–2019/2020 je 100.000 Einwohner.	38
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten des Harnblasenkarzinoms nach Geschlecht je 100.000 Einwohner, ICD-10 C67, Deutschland 2019-2020.	39
Abbildung 4: Graphische Darstellung der Herleitung der Zielpopulation.....	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	<i>Antibody drug conjugate</i> , Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area Under the Curve</i> , Fläche unterhalb der Kurve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BSC	<i>Best Supportive Care</i> , bestmögliche unterstützende Behandlung
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Ausschuss für Humanarzneimittel
CPS	<i>Combined positive Score</i> , kombinierter positiver Score
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i> , Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FI	Fachinformation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	<i>German Modification</i>
HAP	Herstellerabgabepreis
HbA1c	Hämoglobin A1C

ICD-10	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
ILD	<i>Interstitial lung disease</i> , Interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i> , Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie
kg	Kilogramm
KKRBB	Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin gGmbH
KOF	Körperoberfläche
KrCL	Kreatinin-clearance
M	<i>Metastasis</i> , Fernmetastasen
m	Männlich
m ²	Quadratmeter
MAH	<i>Market Authorization Holder</i> , Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> , Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassungen
mg	Milligramm
MIBC	<i>Muscle Invasive Bladder Cancer</i> , muskelinvasives Harnblasenkarzinom
min	Minute
ml	Milliliter
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MRT	Magnetresonanztomographie
MVAC	Kombinationstherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
N	<i>Node</i> , Lymphknotenstatus
n	Anzahl der (entsprechenden) Patienten
NaCl	Natriumchloridlösung
NMIBC	<i>Non-muscle Invasive Bladder Cancer</i> , nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBPK	Physiologisch-basierte pharmakokinetische Modellierung
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>

PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PROs	<i>Patient Reported Outcomes</i> , patientenberichtete Outcomes
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Primärtumor
Ta	nicht-invasive papilläre Tumore
TEN	<i>Epidermolysis acuta toxica</i> , toxische epidermale Nekrolyse
Tis	<i>in situ</i> Tumore
TNM	<i>Tumor / Node / Metastasis</i> , Primärtumor / Lymphknotenstatus / Fernmetastasen
TRM	Tumorregister München
TUR	Transurethrale Resektion (der Blase)
UC	<i>Urothelial Carcinoma</i> , Urothelkarzinom
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> , obere Normgrenze
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
w	weiblich
WHO	<i>World Health Organisation</i> , Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die 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.

Padcev™ in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen (1).

Für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet (AWG) fanden zwei Beratungsgespräche, jeweils am 31. August 2021 (2021-B-195) und am 31. August 2023 (2023-B-166), mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (2, 3). Der G-BA hat im jüngsten Beratungsgespräch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das AWG „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinbasierte Chemotherapie geeignet sind“ (2) geändert und die zVT wie folgt bestimmt:

A) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

B) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)“

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit *nicht resezierbarem* oder metastasiertem Urothelkarzinom zugelassen, während in den Beratungsgesprächen die zVT für das *lokal fortgeschrittene* oder metastasierte Urothelkarzinom bestimmt wurde. Dabei ist das nicht resezierbare Urothelkarzinom als Spezifizierung des lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms zu werten. Der G-BA ging in der zweiten Beratungsforderung (2023-B-166) bei der Bestimmung der zVT davon aus, dass es sich aufgrund der Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie EV-302 beim letztlich zugelassenen Anwendungsgebiet um nicht resezierbare Patienten handelt. Diese Spezifizierung des Anwendungsgebietes hat somit keinen Einfluss auf die Festlegung der zVT seitens G-BA.

Zudem wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich bei der Beschreibung der relevanten Literatur in Modul 3A auf das nicht resezierbare oder metastasierte Urothelkarzinom bezogen wird, wenn in der Hauptpublikation von einem lokal fortgeschrittenen bzw. fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom in der Palliativsituation gesprochen wird.

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).

Im Vorfeld der Einreichung des Dossiers wurden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA geführt:

Das erste Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-195) nach § 8 AM-NutzenV zum Thema zVT für den Wirkstoff Enfortumab Vedotin hat am 31. August 2021 stattgefunden (3).

Die zVT wurde folgendermaßen bestimmt:

- A) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- B) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie

Das zweite Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-166) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Enfortumab Vedotin hat am 31. August 2023 stattgefunden (2).

Im zweiten Beratungsgespräch, welches nach dem primären Datenschnitt erfolgte, wurde die zuvor bestimmte zVT für Patientinnen und Patienten, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie progressionsfrei sind, geändert und jeweils um die Erhaltungstherapie mit Avelumab erweitert:

- A) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung
- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
- B) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)“

Astellas folgt der vom G-BA im Verlauf angepassten zVT, merkt jedoch an, dass bei der Beurteilung der Evidenz in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Herausforderungen, die sich durch einen zwischenzeitlichen Wechsel der zVT ergeben, zu berücksichtigen sind.

Zum Zeitpunkt des ersten G-BA Beratungsgesprächs zur Studie EV-302 wäre eine Protokollanpassung noch möglich gewesen. Obwohl Avelumab zum Zeitpunkt des ersten G-BA Beratungsgesprächs zur Studie EV-302 zugelassen und der patientenrelevante Nutzen vom G-BA festgestellt worden war (Beschluss vom 19. August 2021, (4)), wurde Avelumab im ersten G-BA Beratungsgespräch nicht als zVT für das vorliegende AWG benannt. Der G-BA begründete diese Entscheidung damit, dass es sich bei Avelumab im vorliegenden AWG um eine recht neue Behandlungsoption handelte, deren therapeutischer Stellenwert in der Versorgung zum damaligen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden konnte (3).

Auch zum aktuellen Zeitpunkt bildet sich kein umfassender Einsatz von Avelumab in der Versorgungsrealität ab (5). In Deutschland erhalten derzeit weniger als die Hälfte der Patienten (46 %), die sich potenziell dafür eignen könnten eine Erhaltungstherapie. Dies verdeutlicht, dass sich diese noch nicht als fester Bestandteil in der Versorgungsrealität etablieren konnte (5). Allerdings liegen bereits aktuelle Empfehlungen zur Behandlungsstrategie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in der deutschen Versorgungsrealität vor, die den Stellenwert von Avelumab in der Therapiestrategie bei der Erstlinientherapie berücksichtigen (6).

Zudem ist anzumerken, dass Avelumab als Erhaltungstherapie nur eingeschränkt für den direkten Vergleich mit einer alleinigen Erstlinientherapie geeignet ist. Zum einen handelt es sich bei der zu bewertenden Kombinationstherapie im AWG um eine Erstlinientherapie, im Rahmen derer keine Erhaltungstherapie vorgesehen ist. Zum anderen ist die Erhaltungstherapie mit Avelumab vom Behandlungserfolg der Induktionstherapie abhängig. Es kann daher nicht a priori festgelegt werden, ob und welche Patienten sich überhaupt für eine Erhaltungstherapie eignen werden. Für die Therapieentscheidung für oder gegen eine Erhaltungstherapie sollten zudem Faktoren wie die individuelle Therapiesituation und der Wunsch des Patienten in Betracht gezogen werden.

Entsprechend wurde im G-BA-Verfahren zu Avelumab *Best Supportive Care* (BSC) als zVT bestimmt, da zu diesem Zeitpunkt in dieser spezifischen Behandlungssituation keine Standardtherapie etabliert war (7). Es wurde zwischen einer Therapie in der Erstlinie und Erhaltungstherapie nach Abschluss der Erstlinienbehandlung differenziert. Folglich kam die Standard-Erstlinientherapie (Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin) im AWG von Avelumab nicht als zVT in Frage. Die Aufweichung der etablierten Therapielinien durch die Einführung der Avelumab-Erhaltungstherapie nach Abschluss der Erstlinien-

Chemotherapie stellt eine spezifische Herausforderung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens dar.

Die Eignung der pivotalen Studie EV-302 zur Ableitung eines Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT in einem dynamischen Therapieumfeld wird in Modul 4A (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.1) detailliert untersucht.

Bereits hier ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß Studienprotokoll die Verabreichung einer Avelumab-Erhaltungstherapie von Studienbeginn an möglich war. Dies wurde mit Amendment 4 weiter konkretisiert und spezifiziert (8). Geeignete Patienten konnten nach Ermessen des behandelnden Arztes mit einer Avelumab-Erhaltungstherapie behandelt werden. Dies spiegelt die Versorgungsrealität von Ärzten und Patienten wider.

Daher kann festgestellt werden, dass sich der Zusatznutzen gegenüber der zVT anhand der vorliegenden Studie EV-302 adäquat ableiten lässt (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.2.1).

Die zVT von Enfortumab Vedotin (in Kombination mit Pembrolizumab) wurde gemäß den Kriterien zur Bestimmung der zVT nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA hergeleitet (9).

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

Im Anwendungsgebiet sind folgende Substanzen zugelassen: Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin, Pembrolizumab, Atezolizumab und Avelumab (2).

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

Eine nicht-medikamentöse Maßnahme kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Kriterium 3: Als zVT sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Es liegen mehrere Beschlüsse des G-BA zur Feststellung des patientenrelevanten Nutzens im AWG vor. Zum einen liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Pembrolizumab (Beschluss vom 16. September 2021 (10)), für Atezolizumab (Beschluss vom Juni 2019 (11)) als Erstlinientherapie und für Avelumab als Erhaltungstherapie (Beschluss vom 19. August 2021 (4)) vor. Dabei konnte durch den G-BA weder für Pembrolizumab noch Atezolizumab ein Zusatznutzen gegenüber der zVT belegt werden. Für Avelumab konnte gegenüber BSC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Erhaltungstherapie gezeigt werden. Zum anderen existiert ein Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) hinsichtlich eines Off-Label-Use vom 24. Juni 2023. In dieser Änderung wurde Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt, verordnungsfähig (Beschluss vom 20. Mai 2021 (12)).

Kriterium 4: Die zVT soll dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen.

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

Bei Eignung des Patienten ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie die Therapie der Wahl. Gegenüber der alternativ diskutierten Kombination aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC bzw. Hochdosis-MVAC mit zusätzlicher begleitender Gabe eines Granulozyten-stimulierenden Faktors) wird der Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin auf Basis der vorliegenden Evidenz ein günstigeres Toxizitätsprofil zugesprochen (6, 13-15). Laut S3- und auch DGHO-Leitlinie (DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom wird ein Restaging der malignen Erkrankung alle zwei bis drei Zyklen empfohlen (6, 16). Die Anzahl der empfohlenen Zyklen liegt zwischen vier und sechs (16). Eine Empfehlung zu einer Durchführung von vier bis sechs Zyklen Chemotherapie wird laut EAU-Leitlinie gegeben (14), während laut ESMO-Leitlinie (ESMO: Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie) sechs Zyklen den Behandlungsstandard darstellen (15). In den Leitlinien werden ebenso Kombinationstherapien mit Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin genannt. Da Paclitaxel nicht für die Anwendung zugelassen ist, die vorliegende Evidenz nicht ausreicht und keine Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten erreicht werden konnte, wurde diese Dreifachkombination zum einen nicht als zVT bestimmt und zum anderen auch nicht in den Leitlinien empfohlen (6, 14, 16).

Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, können mit der Wirkstoffkombination aus Carboplatin und Gemcitabin behandelt werden. Diese Kombination ist zwar im vorliegenden AWG nicht zugelassen, wurde aber gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie als Off-Label-Use verordnungsfähig und wird im Rahmen nationaler und internationaler Leitlinien empfohlen (6, 12-16). Außerdem stellt für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, eine Immuntherapie mit Pembrolizumab oder Atezolizumab eine Alternative dar. Voraussetzung für die Behandlung dieser Patienten ist ein positiver PD-L1-Status (6, 13-15). Randomisierte kontrollierte Studien konnten allerdings keine signifikante Überlegenheit dieser Checkpoint-Inhibitoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Chemotherapie demonstrieren (15). Die S3-Leitlinie kommt darüber hinaus zu dem Schluss, dass für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und einen PD-L1-positiven Status besitzen, keine Präferenz für Chemotherapie oder Checkpoint-Inhibitoren abgeleitet werden kann (6).

Im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie ist in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich, und wird auch in der nationalen Fachliteratur empfohlen (13). Allerdings ist diese zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht in den nationalen Leitlinien verankert worden, eine Empfehlung zur Erhaltungstherapie wird aber in den

internationalen Leitlinien der EAU und ESMO gegeben (6, 14, 15). Für die Behandlung der Patienten mit einem Krankheitsprogress nach einer platinhaltigen Chemotherapie ist Enfortumab Vedotin mittlerweile sowohl von der EAU als auch der ESMO als Therapieoption empfohlen und hat sich in der deutschen S3-Leitlinie für das Harnblasenkarzinom als Behandlungsstandard für das refraktäre nicht resezierbare oder metastasierte Urothelkarzinom etabliert (6, 14, 15).

Sind Patienten im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie nicht progressionsfrei, werden sie nicht mit einer Erhaltungstherapie behandelt, sondern benötigen aufgrund der Krankheitsprogression eine Zweitlinientherapie.

Die

Tabelle 3-1 fasst die Spezifizierungen der aktuellen Leitlinien für beide Teilpopulationen zusammen. Als bisherige Standardtherapie für alle Patienten wird eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Gemcitabin für vier bis sechs Zyklen empfohlen.

Tabelle 3-1: Therapeutische Empfehlungen zur Erstlinientherapie und Erhaltungstherapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms	
Cisplatin-geeignete Patienten:	Cisplatin-ungeeignete Patienten:
<ul style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Behandlung mit Cisplatin plus Gemcitabin-Chemotherapie (6, 15) (für 4-6 Zyklen) (14)^{a,b} MVAC-Schema oder HD-MVAC (6, 14)^a 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Wahl: Behandlung mit Carboplatin plus Gemcitabin-Chemotherapie (6, 15) (für 4-6 Zyklen) (14)^{a,b} PD-L1 positiv: Monotherapie mit Pembrolizumab oder Atezolizumab (6, 14, 15)^a
Erhaltungstherapie	
<ul style="list-style-type: none"> Erhaltungstherapie mit Avelumab für Patienten erwägen, die nach Chemotherapie progressionsfrei sind (13-15). 	
<p>a: Die aufgeführten therapeutischen Empfehlungen beruhen auf den europäischen Leitlinien der ESMO und EAU für das UC, deren aktualisierten Richtlinien zur Erstlinientherapie und der S3 Leitlinie für Harnblasenkarzinome der AWMF 2020, welche sich aktuell in Überarbeitung befindet.</p> <p>Quellen: (6, 14, 15)</p>	

Abschließende Beurteilung:

Zusammengefasst ergibt sich aus den hergeleiteten Kriterien 1-4 folgende zVT gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA: Im vorliegenden AWG muss je nach Eignung der Patienten zwischen zwei Teilpopulationen unterschieden werden, und zwar Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind bzw. Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind. Diese Einstufung der Patienten basiert auf den Empfehlungen der Leitlinien und der vorliegenden Evidenz. Die Einschätzung des G-BA zum Behandlungsstandard hat sich zwischen dem ersten und zweiten Beratungsgespräch geändert,

sodass die zVT bei progressionsfreien Patienten um eine Avelumab-Erhaltungstherapie erweitert worden ist.

Astellas folgt der Einschätzung des G-BA und der festgelegten zVT, betont allerdings, dass die Erhaltungstherapie in der deutschen Versorgungsrealität noch nicht durchgedrungen ist (5). Zudem handelt es sich im zugrundeliegenden AWG um ein höchst dynamisches Therapieumfeld. Der bisherige Therapiestandard, eine platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin, wird von Therapieoptionen wie Avelumab ergänzt, wodurch sich eine Aufweichung der etablierten Therapielinien ergibt. Zudem wird durch die Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein von den Fachgesellschaften bereits vor Zulassung anerkannter Paradigmenwechsel in der Therapielandschaft des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom erwartet (6, 14-16).

In der Studie EV-302 wurde die sich dynamisch entwickelnde Therapielandschaft im Anwendungsgebiet adäquat im Rahmen der laufenden Studie berücksichtigt und wurde somit aussagekräftig abgebildet. Neben der Erstlinienbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie konnten die Patienten – analog zum Versorgungsalltag – von Beginn an eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten. Anhand der vorliegenden Studie EV-302 lässt sich der Zusatznutzen gegenüber der zVT entsprechend ableiten.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das AWG von Enfortumab Vedotin wurde der entsprechenden Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zur zVT wurden aus den Beratungsgesprächen mit dem G-BA und den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV entnommen (2, 3). Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen

Erkenntnisse zur zVT im betreffenden Anwendungsgebiet eine Freihandsuche nach Leitlinien und Übersichtsarbeiten durchgeführt.

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. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: August. 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 09.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023589/padcevtm-20-mg-30-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-166: Vom 12. Oktober 2023.
3. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsverfahren gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-195 Enfortumab Vedotin zur Behandlung des Urothelkarzinoms: Vom 16. November 2021.
4. 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): Vom 19. August 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4981/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_BAnz.pdf.
5. iOMEDICO AG. CARAT-Registerplattform: Kohorte UBC - Platin-Eignung für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Deutschland, für Astellas Pharma GmbH. 2024.
6. AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0. 2020. [Letzte Aktualisierung: März 2020. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
7. G-BA. Tragende Gründe zum 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): Vom 19. August 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7779/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_TrG.pdf.

8. Astellas. Clinical Study Protocol - An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (EV-302) - Amendment 4, Stand: 11.11.2021. 2021.
9. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Vom: 7. August 2024. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3531/VerfO_2024-04-04_iK_2024-08-07.pdf.
10. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie): Vom 16. September 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5019/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-661_BAnz.pdf.
11. 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): Vom 20. Juni 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3810/2019-06-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-419_BAnz.pdf.
12. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine Cisplatin-Therapie nicht infrage kommt: Vom 20. Mai 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4850/2021-05-20_AM-RL-VI_Carboplatin-Gemcitabin-Urothelkarzinom.pdf.
13. von Amsberg G, Retz M, De Santis M, Niegisch G. Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms: ein Update. Die Onkologie 2022;Vol. 28, Issue 9, pp. 792-798.
14. EAU. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024. [Letzte Aktualisierung: April 2024. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
15. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024;35(6):485-90.
16. DGHO. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019. [Letzte Aktualisierung: März 2019. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@raw/pdf/20210107-064446.pdf?download=1&filename=blasenkarzinom-urothelkarzinom.pdf>.

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.

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wird angewendet zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen (1).

Definition des Urothelkarzinoms

Das Urothelkarzinom (*Urothelial Cancer*, UC) entsteht aus den Zellen des Urothels, welche das gesamte harnableitende Hohlssystem auskleiden. Unter dem Begriff UC 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 ebenfalls die Bezeichnung Transitionalzellkarzinom (*transitional cell carcinoma*) 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 Harnleiters (C66), der Harnblase (C67) oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68.0) kodiert (6). Auch wenn ein UC an verschiedenen Lokalisationen auftreten kann, tritt es am häufigsten in der Harnblase auf. Dabei haben mehr als 90% der Harnblasenkarzinome ihren Ursprung im Urothel (2, 4). Nicht selten kommt das UC gleichzeitig an unterschiedlichen Lokalisationen der Harnblase und ableitenden Harnwege vor (7). Deshalb bezieht sich die folgende Ableitung der Zielpopulation auf das Urothelkarzinom der Harnblase (C67).

Definition des nicht resezierbaren oder metastasierten UC

Das UC wird durch das Ausmaß der Gewebsinvasion charakterisiert und lässt sich in das nicht-muskelinvasive (oberflächliches Wachstum der Krebszellen), das muskelinvasive (Krebszellen wachsen in die Muskelschicht ein), das nicht resezierbare (chirurgisch nicht zu entfernende) und metastasierte Harnblasenkarzinom differenzieren. Die Metastasierung erfolgt nach Überschreiten der Basalmembran zuerst lymphatisch (Lymphsystem) und nachfolgend hämatogen (Blutsystem) u. a. in die Leber, die Lunge, den Knochen, das Bauchfell oder das Gehirn (2, 3, 8). Die Patienten im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet von

Enfortumab Vedotin befinden sich in einem nicht resezierbaren oder metastasierten Krankheitsstadium, in welchem der Tumor bereits tief in die Muskelschicht eingedrungen ist, die Basalmembran durchbrochen hat und umliegende Gewebe und Organe infiltriert hat. Kurative Behandlungsansätze wie z. B. eine operative Entfernung des Tumors sind nicht mehr möglich, sodass die Patienten nur noch palliativ behandelt werden können. Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Krankheitsstadium werden im *Union for International Cancer Control* (UICC) Stadium IV gemeinsam klassifiziert (siehe Unterabschnitt „Klassifizierung und Histologie“).

Häufigkeit des UC sowie des nicht resezierbaren oder metastasierten Stadiums

Das Harnblasenkarzinom (C67) 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 13 der neuauftretenden Tumore) (7).

Bei Frauen wird ein UC eher in einem späteren Stadium diagnostiziert, was infolgedessen zu geringeren Überlebensraten als bei Männern führt (7). Das mittlere Erkrankungsalter betrug im Jahr 2020 für Frauen 77 Jahre und für Männer 75 Jahre (7). Damit handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Alters (siehe Abschnitt 3.2.2).

Das UC ist eine ausgesprochen aggressive Tumorerkrankung: Bei 8,2 % der Patienten liegt bereits bei der Diagnose ein metastasiertes UC vor (Tabelle 3-16). Bei vielen Patienten entwickeln sich im Verlauf der Erkrankung Metastasen.

Risikofaktoren des UC

Das mittlere Erkrankungsalter für das nicht resezierbare oder metastasierte UC liegt bei Männern bei 75 Jahren und für Frauen bei 77 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit, an einem UC zu erkranken, ist für Patienten beider Geschlechter bis zum 45. Lebensjahr sehr gering. Die größten altersspezifischen Neuerkrankungsraten zeigen sich sowohl für Männer als auch für Frauen ab einem Alter von 80 Jahren (7). 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 % der Männer und 23 % der Frauen mit einem UC) (2, 3, 7). 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 die Entstehung von berufsbedingten Harnblasenkarzinomen bis heute. Begründet wird dies mit der langen Latenzzeit zwischen Exposition und Beginn der Erkrankung. Darüber hinaus ist die Behandlung mit Zytostatika sowie Strahlentherapien in der Körperregion, z. B. des kleinen Beckens oder Arzneimittel wie Cyclophosphamid risikobehaftet (3). 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 (3, 7). Eine genetische Prädisposition kann, ausgenommen beim Lynch-Syndrom, nicht grundsätzlich für das UC abgeleitet werden (2). Für die Prävention der

Erkrankung gibt es, bis auf die Vermeidung der Exposition gegenüber den zuvor genannten Risikofaktoren, keine validierten Maßnahmen (3).

Diagnose des UC

Die Primärdiagnostik im Urothelkarzinom erfolgt durch Urinzytologie und bildgebende Verfahren. Die Urinzytologie ermöglicht die zellbasierte Analyse von malignen Urothelzellen im Urin. Abhängig vom Differenzierungsgrad können zur Ausschlussdiagnostik zusätzliche Untersuchungen wie eine Sonographie oder Zystoskopie erforderlich sein. Im Rahmen der Zystoskopie kann eine transurethrale Resektion, zum einen zur Diagnosesicherung und zum anderen der Bestimmung des Tumorstadiums sowie des Differenzierungsgrades, durchgeführt werden. Zum Nachweis von Metastasen können die Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzend zur Untersuchung des Blutbilds und der Organfunktion zum Einsatz kommen (3).

Es gibt derzeit keine diagnostischen Marker, die verlässlich zur systematischen Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden können (3).

Stadieneinteilung

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 (3). Durch Zusammenfassung unterschiedlicher TNM-Grade kann das Harnblasenkarzinom in die Stadien 0 bis IV anhand der UICC (siehe Tabelle 3-2) übersetzt werden. Die zugrundeliegende Patientenpopulation (nicht resezierbar und metastasiert) von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab befindet sich ausschließlich im UICC-Stadium IV.

Tabelle 3-2: 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 IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
	alle T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	alle T	Jedes N	M1b
Quelle: (3) 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 Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Internationalen Gesellschaft für urologische Pathologie (ISUP) erfolgen. Das aktuelle Einstufungssystem stammt aus dem Jahr 2022 (9). Insgesamt wird zwischen einem niedriggradig (besser differenziert) und hochgradig (schlechter differenziert und höhere Neigung zur Invasion) differenzierten Tumor unterschieden, welche durch verschiedene Entstehungswege und biologische Eigenschaften gekennzeichnet sind (3, 4, 10). Der gemäß dem jeweiligen System ermittelte Grad der Erkrankung hat sich als signifikanter, unabhängiger Prädiktor für die Progression und das Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung erwiesen (4). Die Patienten im AWG weisen einen hohen Grad bzw. einen schlecht differenzierten Tumor auf.

Der nachfolgenden Abbildung 1 kann die Einteilung des UC in ein nicht-muskelinvasives (Tis / Ta / T1), muskelinvasives (T2 / T3) sowie lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium (T4, umschließt auch nicht resezierbare Patienten) entnommen werden. Die Wuchsrichtung des Tumors ist von innen nach außen, also vom nicht-muskelinvasiven Stadium, über das muskelinvasive bis hin zum vorliegenden Anwendungsgebiet, dem nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium (2, 4).

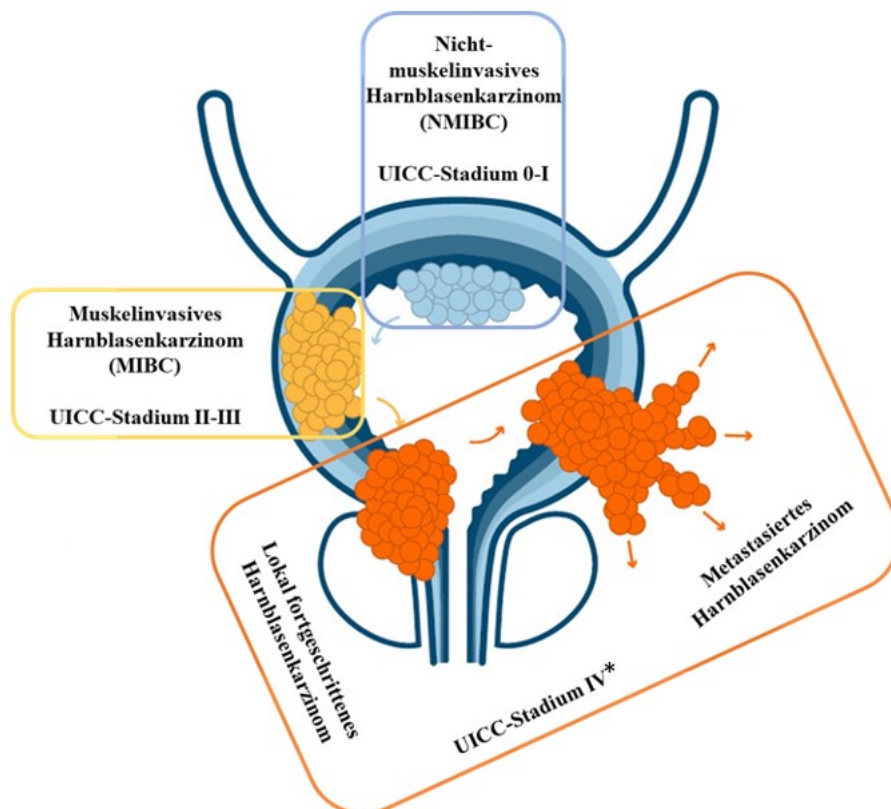


Abbildung 1: Stadien und Arten des UC der Harnblase

Quelle: eigene Darstellung

*Im UICC Stadium IV sind Patienten umschlossen, die entsprechend Anwendungsgebiet nicht resezierbar sind

Krankheitsverlauf und prognostische Faktoren

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen etwa 70 % der Patienten ein nicht-muskelinvasives UC (Tis / Ta / T1) auf (3, 7). Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven UC erleiden häufig ein Rezidiv (11). Bleibt die Erkrankung unbehandelt, schreitet der Tumor bei 54 % der Patienten fort und wird muskelinvasiv (12).

Neben den Patienten, bei denen die Erkrankung aus dem nicht-muskelinvasiven Krankheitsstadium fortschreitet, liegen muskelinvasive Tumore bereits bei circa 20 % der neu-diagnostizierten Patienten vor (13). Der invasive Charakter ist durch den Durchbruch 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). Liegt bei Diagnose ein muskelinvasives UC vor, tritt bei etwa 50 % der Patienten nach der Erstbehandlung ein Rezidiv auf (14).

Ungefähr 7,9 % der Patienten haben bei Erstdiagnose bereits eine metastasierte Erkrankung (Tabelle 3-16). 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). In einer retrospektiven Studie konnte festgestellt werden, dass Organmetastasen am häufigsten in Lymphknoten (69 %), Knochen (47 %), Lunge (37 %), Leber (26 %) und Bauchfell (16 %) zu finden sind (8).

Die Prognose des UC ist vor allem vom Krankheitsstadium abhängig (2). So verdeutlichen die 5-Jahres-Überlebensraten, dass der äußerst maligne Tumor mit Fortschreiten der Erkrankung an Aggressivität noch einmal deutlich zunimmt (7). Vom nicht-muskelinvasiven UC mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % (12), sinkt diese mit Vorliegen des muskelinvasiven UC auf etwa 50 % (14). Im metastasierten Stadium weisen die betroffenen Patienten nur noch ein relatives 5-Jahres-Überleben von etwa 5 % auf (15). Die Stadien-abhängigen und mit steigendem Stadium stark sinkenden Überlebenswahrscheinlichkeiten werden durch Daten des Tumorregisters München (TRM) bestätigt. Nach drei Jahren lag das relative Überleben bei den metastasierten Patienten bei nur 8,5 %, in den Folgejahren war keiner der Patienten mehr am Leben (16).

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 (3).

Insgesamt ist insbesondere die Aggressivität der Erkrankung einschließlich der äußerst schlechten Prognose in dem zugrundeliegenden Anwendungsgebiet bei Vorliegen von Fernmetastasen hervorzuheben (10).

Klinisches Bild / Symptome des Harnblasenkarzinoms

Neben dem Leitsymptom der Makrohämaturie, treten weitere Symptome und klinische Anzeichen, wie Harnwegsinfektionen, Harndrang und Dysurie auf (3, 4, 14). Das Vorliegen eines UC ist weiterhin verbunden mit abdominellen Beschwerden, Obstipation, erhöhtem

Serum-Kreatinin, erhöhten Entzündungsparametern und einer Leukozytose (3). Das kombinierte Auftreten einer erhöhten Miktionsfrequenz, Dysurie und Drangsymptomatik deutet häufig auf das Vorliegen eines muskelinvasiven UC oder eines *Carcinoma in situ* hin (3).

Mit Fortschreiten der Erkrankung treten neben den genannten Symptomen Beckenschmerzen und Symptome im Zusammenhang mit einer Manifestation von obstruktiver Uropathie, Harnwegsobstruktion durch Lymphknotenvergrößerung (Hydronephrose, Niereninsuffizienz, Flankenschmerzen), Lymphobstruktion (Ödeme der unteren Gliedmaßen, Genitalödeme) auf. Im Falle einer Lungenbeteiligung kommt es zu Hämoptysen, Dyspnoe mit Pleuraerguss und Husten. Eine Erhöhung und Dysfunktion der Leberenzyme und Darmverschluss ist ebenfalls möglich (17-19). Zudem können rezidivierende Makrohämaturien in einer Anämie resultieren.

Darüber hinaus wird die Lebensqualität der palliativen Patienten im Indikationsgebiet deutlich durch die typischerweise beim UC auftretenden Symptome, wie Miktionsprobleme oder den zuvor genannten Schmerzen, eingeschränkt. Dies resultiert in einer starken Beeinträchtigung des sozialen Lebens und der sexuellen Gesundheit (14).

Aus dem Befall der Knochen resultieren häufig Metastasen-bedingte Knochenschmerzen sowie pathologische Frakturen (3). Des Weiteren ist die psychische Gesundheit im metastasierten Stadium deutlich herabgesetzt. Die Diagnose eines Harnblasenkarzinoms geht oftmals mit mentalen Beeinträchtigungen der Patienten einher, wie z. B. einer Depression oder Angstzuständen. Je schlechter die Prognose des UC ist, desto höher ist die psychische Belastung der Patienten. Zudem hat sich anhand von Studien in fortgeschrittenen Stadien des UC ein erhöhtes Suizidrisiko in spezifischen Patientengruppen gezeigt (20). Die Lebensqualität der Patienten ist daher in der physischen sowie in der psychischen Dimension stark eingeschränkt und beeinträchtigt. Die physische Belastung ergibt sich dabei aus der Primärerkrankung und den daraus resultierenden Symptomen, während die psychische Belastung auch maßgeblich durch die schlechte Prognose und die palliative Behandlungssituation mitverursacht wird.

Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms

Liegt ein nicht resezierbares oder metastasiertes UC, das heißt ein UC im Stadium IV, vor, stellen kurative operative Maßnahmen keine therapeutische Option mehr dar. Beim Stadium IV handelt es sich um eine palliative Behandlungssituation, in der nur medikamentöse Therapien eingesetzt werden können (3).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Gemcitabin den Therapiestandard dar, wie aus der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom hervorgeht (3): Ist der Patient für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet, erfolgt die Therapie mittels Cisplatin und Gemcitabin. Cisplatin ist somit die erste Wahl für die Therapie, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten des Patienten dies zulassen (3, 21). Für Cisplatin-ungeeignete Patienten, die einen guten ECOG-*Performance Status* haben (0-1), kann die Therapie mittels

Carboplatin und Gemcitabin erfolgen. Die Eignung der Patienten wird mittels etablierter Kriterien festgestellt.

Vor der Etablierung von Cisplatin und Gemcitabin als Standardtherapie wurde bevorzugt das MVAC-Schema, bestehend aus Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin, zur Erstlinientherapie eingesetzt. Auch heute stellt dieses Schema eine Alternative zur Cisplatin und Gemcitabin Chemotherapie dar. In einer randomisierten Phase-III-Studie konnte eine vergleichbare Wirksamkeit beider Chemotherapieregime nachgewiesen werden, wobei sich die Kombinationstherapie mit Cisplatin und Gemcitabin durch eine bessere Verträglichkeit mit weniger hämatotoxischen Nebenwirkungen im Vergleich zum MVAC-Schema auszeichnet (3, 21).

Eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, ist die Gabe von Checkpoint-Inhibitoren. Seit dem Jahr 2017 sind in Deutschland die beiden Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung als Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen (3, 21). Voraussetzung für die Behandlung der Patienten ist ein positiver PD-L1-Status. So konnte unter Atezolizumab eine Ansprechrates von 23 % und komplette Remission in 9 % der Fälle erreicht werden. Die Wirksamkeit von Pembrolizumab ist dabei mit einer Ansprechrates von 24 % und einer kompletten Remission in 5 % der Fälle auf einem ähnlichen Niveau (22).

Seit dem Jahr 2021 steht mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab erstmalig eine Erhaltungstherapie zur Verfügung. Diese kann bei Patienten nach Ermessen des Arztes und nach Abwägung des Patienten durchgeführt werden, sofern die Patienten nach platinhaltiger Chemotherapie progressionsfrei sind. Die Erhaltungstherapie mit Avelumab ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht in den nationalen Leitlinien verankert, eine Empfehlung zur Erhaltungstherapie wird aber in den internationalen Leitlinien der EAU und ESMO gegeben (18, 23).

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin ist seit Juni 2024 für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen. Die Nutzenbewertung für diese Therapie ist noch nicht abgeschlossen. Eine Empfehlung zur Therapie wird in den internationalen Leitlinien der EAU und ESMO gegeben, ist aber noch nicht in den nationalen Leitlinien verankert. Zum aktuellen Zeitpunkt lässt sich somit die Relevanz dieser neuen Kombinationstherapie für den Versorgungsalltag noch nicht beurteilen.

Der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms kommt eine besondere Bedeutung zu: Hier werden die Weichen für den gesamten weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose der erkrankten Patienten gestellt, da eine kurative Behandlung in diesem Stadium nicht mehr möglich ist und die erkrankten Patienten ohne Behandlung in der Regel innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnose versterben (24).

Der bisherige Therapiestandard, die platinhaltige Chemotherapie, ist mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden, die den Allgemeinzustand des Patienten kontinuierlich verschlechtern und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. So treten

beispielsweise neutropenes Fieber, Blutungen aufgrund von Thrombozytopenien und Grad 3/4 Niereninsuffizienz bei etwa jedem zehnten Patienten unter einer Cisplatin + Gemcitabin oder Carboplatin + Gemcitabin-Kombinationschemotherapie auf. Zudem kommt es trotz der Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie häufig zu einer frühen Krankheitsprogression (25, 26). Entsprechend zeigen nur 34 % der Patienten ein Therapieansprechen und 26 % der Patienten erfahren innerhalb von 6 Monaten bzw. 43 % eine innerhalb von 12 Monaten eine Krankheitsprogression (26). Die physischen Symptome und die psychische Belastung beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten maßgeblich.

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation für die Erstlinienbehandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab sind erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen (1). Aus dieser gesamten Zielpopulation lassen sich zwei Teilpopulationen ableiten: a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen und b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen.

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.

Das Urothelkarzinom ist eine besonders aggressive und fortschreitende Erkrankung.

Das Urothelkarzinom ist eine maligne Erkrankung, die sich durch eine hohe Aggressivität auszeichnet. Dies wird vor allem bei Betrachtung der Mortalitäts-, Progressions- und Rezidivraten deutlich.

Bei ca. 20 % der neu-diagnostizierten Patienten mit einem UC der Harnblase liegt bereits ein muskelinvasiver Tumor vor. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten tritt nach erfolgreicher Therapie ein Rezidiv auf, bei welchen es bei der Mehrheit zu Fernmetastasen kommt (13, 14).

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 (7). Vom nicht-muskelinvasiven UC mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % (7), sinkt diese mit Vorliegen des muskelinvasiven UC auf 50 % (14). Im metastasierten Stadium, also im vorliegenden Anwendungsgebiet, liegt das relative 5-Jahres-Überleben sogar nur bei etwa 5 % (15).

Die viszerale Metastasen bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem UC beeinträchtigen die physische Gesundheit sowie die Lebensqualität

Fernmetastasen können unter anderem in Lymphknoten, Knochen, Lunge und Leber auftreten (27). Dabei ist die Prognose des nicht resezierbaren oder metastasierten UC besonders schlecht, wenn Lebermetastasen vorliegen (3). So konnte bei einer Untersuchung der prognostischen Faktoren von Metastasierungsmustern bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom festgestellt werden, dass Patienten mit Lebermetastasen mit einem mittleren Gesamtüberleben von 7,1 Monaten die schlechteste Prognose aufwiesen. Lagen Metastasen in Knochen oder Lunge vor, betrug das mittlere Gesamtüberleben 9,0 Monate bzw. 10,2 Monate (28). Dieser ausgeprägte Effekt von Lebermetastasen auf die Prognose liegt vor allem an der Schlüsselfunktion der Leber im menschlichen Organismus. Eine Einschränkung der Leberfunktion durch Metastasen kann zu Stoffwechselstörungen, zu Gelbfärbung der Haut und der Skleren (Ikterus) und zu Juckreiz führen. Außerdem kommt es zu vermehrter Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Auch Blutgerinnungsstörungen und Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum sind möglich (29).

Das Vorliegen von weiteren Fernmetastasen kann je nach Lokalisation und betroffenem Organ eine Vielzahl von Symptomen bedingen. Viele dieser Symptome wie beispielsweise

Darmverschluss oder Uropathie sind auf die Obstruktion dieser Organe durch Metastasen zurückzuführen.

Außerdem kommt es bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem UC zu einer erheblichen Beeinträchtigung durch Schmerzen. Beispielsweise resultieren aus dem Befall der Knochen häufig Metastasen-bedingte Knochenschmerzen sowie pathologische Frakturen (3). Schmerzen sind für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Symptom, das sowohl die Teilhabe der erkrankten Patienten am täglichen Leben beeinträchtigt als auch eine erhebliche Belastung für die psychische Gesundheit darstellt (30).

Die Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit ist bei Patienten mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem UC besonders ausgeprägt, da es sich um eine terminale Erkrankung handelt. Dabei gilt, je schlechter die Prognose des nicht resezierbaren oder metastasierten UC ist, desto höher ist die psychische Belastung des Patienten. Zudem hat sich anhand von Studien in fortgeschrittenen Stadien des nicht resezierbaren oder metastasierten UC ein erhöhtes Suizidrisiko in spezifischen Patientengruppen gezeigt (20).

Die bisherige Standardtherapie ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie, die sehr aggressiv und nebenwirkungsreich ist oder eine weniger wirksame Carboplatin-haltige Chemotherapie.

Bei der Behandlung der Patienten, die an einem nicht resezierbaren oder metastasierten UC erkrankt sind, stellt der oftmals bereits reduzierte Allgemeinzustand der erkrankten Patienten eine besondere Herausforderung dar. Beim UC handelt es sich um ein für eine Chemotherapie geeignetes Karzinom, bei dem bisher platinhaltige Chemotherapieregime in der Erstlinienbehandlung einen hohen Stellenwert einnehmen.

Der Therapiealgorithmus der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten UC und damit ebenfalls die Weichenstellung für die Prognose des Patienten ist maßgeblich abhängig von der Eignung eines Patienten für die Verabreichung von Cisplatin. Im Rahmen des geltenden Therapiestandards stellt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin die erste Wahl zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten UC dar. Sind Patienten für Cisplatin ungeeignet, erfolgt die Behandlung mit Carboplatin und Gemcitabin (3, 22).

Carboplatin wird nur verabreicht, wenn der Gesundheitszustand und die Komorbiditäten des Patienten eine Behandlung mit Cisplatin nicht zulassen. Diese Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen wie bevorstehende Neuropathie oder Hörschädigung, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz auf.

Carboplatin gilt nicht als Ersatz oder gleichbedeutende Alternativtherapie für Cisplatin, dies wird in Tabelle 3-3 verdeutlicht. Die Wirksamkeit von Carboplatin ist im Vergleich deutlich geringer als die von Cisplatin. Eine komplette Remission wird nur in 3,4 % (Cisplatin: 12,2 %) der Fälle erreicht und nur bei 41,2 % (Cisplatin: 49,4 %) der Patienten lässt sich ein Ansprechen auf die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin beobachten (22). Vor allem die kurze Zeit bis zur Krankheitsprogression der Patienten nach einer platinhaltigen Chemotherapie ist eine signifikante Limitation der bisherigen Standardtherapie.

Tabelle 3-3: Wirksamkeit von Cisplatin/Gemcitabin und Carboplatin/Gemcitabin in randomisierten Studien

	Cisplatin/Gemcitabin	Carboplatin/Gemcitabin
Ansprechrate	49,4 %	41,2 %
Komplette Remission	12,2 %	3,4 %
Stabile Erkrankung	33,5 %	30 %
Zeit bis zur Krankheitsprogression	7,4 Monate	5,8 Monate
Mediane Überlebenszeit	14 Monate	9,3 Monate
Ein direkter Vergleich der Studienergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive nicht statthaft.		
Quelle: entnommen aus von Amsberg et al. (22).		

Trotz des Status platinhaltiger Chemotherapien als Standardbehandlungsoption für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, stellen sie keine zielgerichtete Behandlung, sondern eine unspezifische Therapie dar. Zwar werden Krebszellen mit Defekten in DNA-Reparaturmechanismen, wie sie beim nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom häufig vorliegen, verstärkt durch platinhaltige Chemotherapeutika angegriffen, allerdings kommt es auch zu Defekten bei der Zellteilung von Zellen, die nicht maligne sind. Durch diese unspezifischen Wirkungen werden beispielsweise Schleimhäute geschädigt, was zu Entzündungen, Übelkeit und Erbrechen führen kann. Entsprechend sind platinhaltige Chemotherapien mit schweren, systemischen Nebenwirkungen assoziiert.

Zu den toxischen Auswirkungen gehören außerdem unter anderem: Myelosuppression, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden sowie respiratorische, kardiovaskuläre und renale Komplikationen wie beispielsweise eine Grad 3/4-Niereninsuffizienz. Die nephrotoxische und ototoxische Wirkung einer platinhaltigen Chemotherapie kann sich dabei deutlich therapielimitierend auswirken, da diese eine Dosisreduktion der Chemotherapie notwendig machen kann (31).

Die platinhaltige Chemotherapie kann zu ernsthaften Nebenwirkungen führen, wie neutropenes Fieber und Grad 4 Thrombozytopenien mit dadurch verursachten Blutungen. Diese Nebenwirkungen lagen bei etwa jedem zehnten Patienten der Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin vor, während neutropenes Fieber im Rahmen der Cisplatin-haltigen Chemotherapie in 2 % der Fälle auftrat (22). Vor allem Patienten, die eine Carboplatin-haltige Chemotherapie erhalten, leiden unter den erheblichen Nebenwirkungen dieser Chemotherapie, da sie schon vor Behandlungsbeginn durch diverse Komorbiditäten wie beispielsweise einer eingeschränkten Nierenfunktion unter einem verschlechterten Gesundheitszustand leiden und daher ihre Chancen auf eine erfolgreiche Therapie noch einmal geringer sind (22). Außerdem ist ihre psychische Belastung durch die deutlich schlechtere Prognose größer.

Es besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an einer Behandlungsoption, die mit hohen Ansprechraten das Gesamtüberleben der Patienten verlängert und die Krankheitsprogression hinauszögert, während sie die Lebensqualität erhält.

Lange Zeit gab es trotz der zuvor dargestellten, substanziellen Limitationen der bisherigen Standardtherapie mittels einer platinhaltigen Chemotherapie keine Alternativen für eine Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten UC. Die Erhaltungstherapie mit Avelumab brachte mit Zulassung im Jahr 2021 zwar den ersten Fortschritt, jedoch setzt diese voraus, dass die Patienten auf die platinhaltige Chemotherapie ansprechen und in der Folge bis zum Abschluss des vierten bis sechsten Zyklus der Therapie progressionsfrei sind.

Viele weitere Versuche, die Prognose der Patienten und die Wirksamkeit der Therapie mittels Intensivierung der Chemotherapie oder Hinzunahme weiterer Medikamente wie Checkpoint-Inhibitoren zu verbessern, konnten ebenfalls keinen Paradigmenwechsel in der Therapielandschaft bewirken. Eine Chemotherapie mit Hinzugabe des VEGF-Inhibitors (VEGF, vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor) Bevacizumab, eine Immunkombinationen von Ipilimumab und Tremelimumab oder eine Monotherapie mit Pembrolizumab konnten das Gesamtüberleben der Patienten nicht verlängern (22).

Die kürzlich in der Erstlinie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms zugelassene Kombination von Nivolumab mit Cisplatin und Gemcitabin konnte das mediane Gesamtüberleben um 2,8 Monate verbessern (medianes Gesamtüberleben 21,7 Monate vs. 18,9 Monate mit Cisplatin und Gemcitabin allein). Das progressionsfreie Überleben wurde im Median um 0,3 Monate gegenüber dem Kontrollarm verlängert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass weiterhin ein Verbesserungspotenzial beim nicht resezierbaren oder metastasierten UC besteht (32).

In der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten UC können auch die Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab, jeweils als Monotherapie, eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und wenn sie im Falle von Pembrolizumab einen (*Combined Positive Score*) ≥ 10 und im Falle von Atezolizumab einen Tumor mit einer PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen. Beide Arzneimittel brachten zwar einen therapeutischen Fortschritt, konnten aber nur ein mit einer Cisplatin-haltigen Therapie vergleichbares Gesamtüberleben aufweisen. Zudem zeigten sie geringe Ansprechraten (3).

Im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen ist der therapeutische Bedarf in der Erstlinie des nicht resezierbaren oder metastasierten UC besonders hoch, da nur etwa ein Drittel der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, nachfolgend überhaupt in zweiter Linie behandelt werden können (26). Der frühestmögliche Einsatz einer effektiven Therapie, die gleichzeitig die Beibehaltung der Lebensqualität der Patienten ermöglicht, ist daher unerlässlich.

In der Zusammenschau all dieser Faktoren wird deutlich, dass im Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren oder metastasierten UC ein hoher Bedarf an einer platinfreien, zielgerichteten, lebensverlängernden, innovativen und verträglicheren Erstlinientherapie besteht.

Der hohe therapeutische Bedarf wird durch Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gedeckt.

Bei Behandlung der Patienten gemäß Leitlinie mit einer platinhaltigen Chemotherapie ist das Gesamtüberleben der Patienten stark reduziert: Patienten, die eine Cisplatin-haltige Therapie erhalten können, haben eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten. Wenn sie aufgrund der nicht-Eignung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie eine Carboplatin-haltige Therapie erhalten, ist ihre Prognose schlechter. Die mediane Überlebenszeit beträgt in diesem Fall nur 9,3 Monate (22). Patienten, die eine Carboplatin-haltige Chemotherapie erhalten, leiden an diversen Komorbiditäten, wodurch ihr Gesundheitszustand schon vor Behandlungsbeginn maßgeblich eingeschränkt ist. Eine Carboplatin-haltige Chemotherapie ist außerdem mit einem signifikanten Effektivitätsverlust verbunden, was vor allem dadurch verdeutlicht wird, dass mit einer Carboplatin-haltigen Chemotherapie nur in 3,4 % der Fälle eine komplette Remission erreicht wird (im Falle einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie werden in 12,2 % der Fälle eine komplette Remission erreicht) (22). Bei Betrachtung der eingeschränkten Wirksamkeit von platinhaltigen Chemotherapien und der erheblichen Belastung, die diese Therapien für die terminal erkrankten Patienten darstellen, wird deutlich, dass neue Therapien die Krankheitsprogression in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten UC so lange wie möglich hinauszögern und gleichzeitig den Allgemeinzustand des Patienten bestmöglich erhalten müssen.

Im Gegensatz zur Therapie mit platinhaltigen Chemotherapeutika stellt die Behandlung mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Enfortumab Vedotin eine zielgerichtete und innovative Therapie dar (33). In der Kombination mit dem zur Klasse der PD-1-Inhibitoren gehörenden Pembrolizumab können nun zwei innovative Wirkstoffe einen therapeutischen, komplementären Effekt bewirken, um Patienten, die an einem nicht resezierbarem oder metastasiertem UC erkrankt sind, bestmöglich und zielgerichtet zu behandeln. Dabei setzt Pembrolizumab als PD-1-Inhibitor die Antitumoraktivität von T-Lymphozyten frei und hat als Einzelwirkstoff beim nicht resezierbaren oder metastasierten UC bereits eine Antitumoraktivität gezeigt. Obwohl PD-1/PD-L1-Inhibitoren ein dauerhaftes Ansprechen bewirken können, sprechen die meisten Patienten nicht auf eine PD-1/PD-L1-Monotherapie an (34). Daher kann der komplementäre Effekt der Kombinationstherapie von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab besonders effektiv sein.

Für die Therapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab konnte in der pivotalen Studie EV-302 ein bedeutsamer und für Patienten relevanter Therapieeffekt in der Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur platinhaltigen Chemotherapie demonstriert werden. So zeigten robuste statistisch signifikante Ergebnisse im primären Endpunkt Gesamtüberleben, dass die Patienten beider Teilpopulationen unter der Kombinationstherapie eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichten, was eine bedeutsame Verbesserung in der Erstlinientherapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem UC darstellt (35).

Der Vorteil der komplementären Wirkung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigte sich außerdem sowohl anhand einer erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als auch durch eine erhebliche Verbesserung des Gesamtansprechens und der Dauer

des Ansprechens der Patienten in beiden Teilpopulationen. Die Ergebnisse der pivotalen Studie EV-302 legen zudem eine Verbesserung ausgewählter PROs wie beispielsweise im Bereich Übelkeit und Erbrechen nahe.

Unter der Kombinationstherapie von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigten sich des Weiteren statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich schwerer Nebenwirkungen in beiden Teilpopulationen.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab aufgrund des erheblichen positiven Effekts in patientenrelevanten klinischen Endpunkten einen entscheidenden Therapiefortschritt in der Erstlinientherapie der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem UC darstellt. Der Stellenwert dieser Kombinationstherapie wurde bereits von Fachgesellschaften anerkannt, von der Europäischen Leitlinie als Standardtherapie empfohlen und kann damit einen Paradigmenwechsel in der Therapielandschaft des nicht resezierbaren oder metastasierten UC einleiten (18, 35).

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.

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist indiziert für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Eine maligne Erkrankung des Urothels kann je nach Lokalisation als eine Erkrankung

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

bezeichnet werden. Anhand dieser ICD-10-GM-Kodierung werden, sofern verfügbar, die Darstellung der jährlichen Neuerkrankungen (Inzidenzen), die Prävalenzen und die Sterberate von Patienten, die an einem UC erkrankt sind, in Deutschland herangezogen.

Als Quelle werden der aktuelle Bericht des Robert Koch Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ sowie die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen. Es liegen keine Daten vor, die speziell das nicht resezierbare oder metastasierte Urothelkarzinom berücksichtigen, daher beziehen sich die nachfolgenden Angaben und Beschreibungen auf alle Lokalisationen eines UC. Die Herleitung der Anzahl der Patienten für das spezifische Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Urothelkarzinoms

In den Altersgruppen vor dem 40. Lebensjahr ist ein UC sehr selten (7). Aus diesem Grund werden die betreffenden Altersgruppen je nach Quelle nicht bzw. nicht mit einer belastbaren Anzahl an Fällen berichtet. Für die zutreffende Altersgruppen, entfällt daher die entsprechende Darstellung in der folgenden Betrachtung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität.

Inzidenz

Um Angaben zu den jährlichen Neuerkrankungen aller möglichen Lokalisationen eines UC in Deutschland zu erhalten, werden der veröffentlichte Bericht des RKI und die Datenbank des ZfKD herangezogen. Epidemiologische 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 2019.

Eine Datenbankabfrage des ZfKD für das Jahr 2019 ergibt, dass insgesamt 20.518 Patienten, davon 4.747 Frauen und 13.222 Männer, an einem Karzinom des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane erkrankten (C65, C66, C67 und C68.0) (siehe Tabelle 3-4). Mit 17.969 Neuerkrankungen pro Jahr (4.747 Frauen und 13.222 Männer) war das Harnblasenkarzinom (C67) unter den Neuerkrankungen am häufigsten verbreitet und stellt mit Abstand die häufigste Tumorlokalisation dar. Für die Karzinome des Nierenbeckens (C65) lag die Inzidenz im Jahr 2019 bei 1.283 Personen (527 Frauen und 756 Männer), des Harnleiters (C66) bei 705 Personen (254 Frauen und 451 Männer) und für das Karzinom sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) bei 561 Personen (175 Frauen und 386 Männer) (36). Wichtig ist zu beachten, dass nicht alle Tumore (C65–C68) im Urothel entstehen und somit nicht dem UC zugeordnet werden können. Rund 5-10 % der Harnblasenkarzinome haben einen vom Urothel abweichenden Ursprung der Erkrankung (37). Die Angaben zur Inzidenz stellen daher eine leichte Überschätzung dar. Zur Herleitung der Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 wird dies dementsprechend berücksichtigt, um nur diejenigen Patienten zu erhalten, deren Karzinom tatsächlich auf einen Ursprung im Urothel zurückgeführt werden kann.

Es lassen sich bei der Gesamtzahl der Neuerkrankungen geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen. So belief sich der Anteil der Männer, die an einem UC erkrankten auf rund zwei Drittel der Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-4) (36).

Derzeit zählen nicht-invasive papilläre Karzinome und *in situ* Tumore der Blase nach ICD10 nicht zu den bösartigen Tumoren, obwohl sie ein erhöhtes Risiko für eine Progression und ein Wiederauftreten aufweisen. Daher werden die rund 13.680 Erkrankungen dieser Art nicht in der Gesamtheit der Neuerkrankungen berücksichtigt (7).

Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) der Karzinome des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2019 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+

Lokalisation	Inzidenz im Jahr 2019 (Fallzahlen)		
	Weiblich	Männlich	Gesamt
	N	N	N
Nierenbecken (C65)	527	756	1.283
Harnleiter (C66)	254	451	705
Harnblase (C67)	4.747	13.222	17.969
sonstige/n.n. bez. Harnorgane (C68)	175	386	561
Alle möglichen Lokalisationen eines UC	5.703	14.815	20.518

Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; n. n. bez.: nicht näher bezeichnete
Quelle: (36)

Betrachtet man die altersstandardisierte Erkrankungsrate des Harnblasenkarzinoms bei Männern in den Jahren 1999 bis 2020 (siehe Abbildung 2), kann festgestellt werden, dass die Erkrankungsrate für das Harnblasenkarzinom deutlich rückläufig ist. Als Gründe dafür können verminderter aktiver und passiver Tabakkonsum und verminderte Exposition gegenüber krebserregenden Stoffen allgemein infrage kommen. Für Frauen ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate seit dem Ende der 1990er Jahre konstant und etwa drei Mal niedriger im Vergleich zu Männern (7).

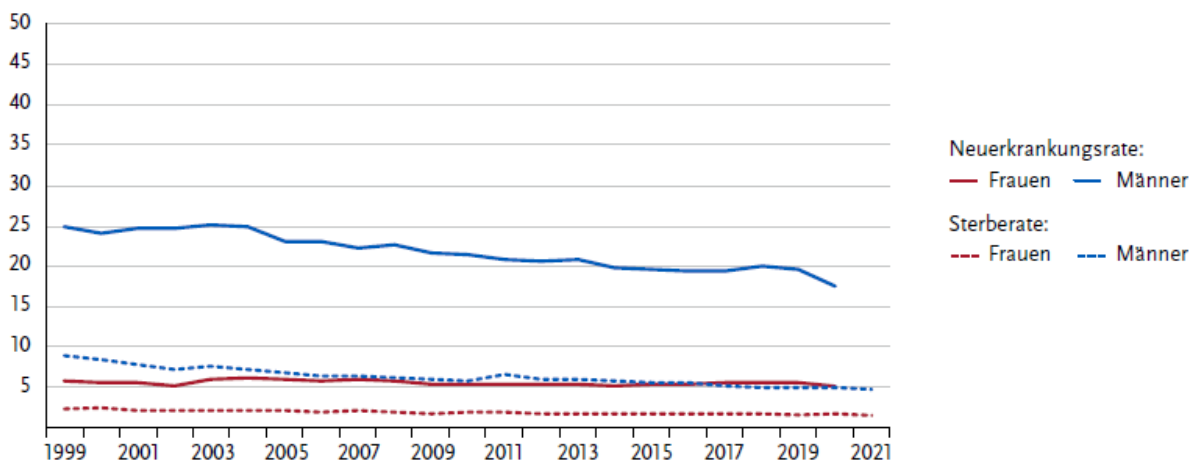


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C67) des Harnblasenkarzinoms in Deutschland von 1999–2019/2020 je 100.000 Einwohner.

Quelle: (7)

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom (C67) zu erkranken. Vor allem bei Männern fällt mit zunehmendem Alter ein stark steigendes Erkrankungsrisiko auf. Bei Frauen ist ebenfalls eine Zunahme des Risikos mit dem Alter feststellbar, allerdings ist der Risikoanstieg im Gegensatz zu den Männern weniger stark ausgeprägt (siehe Abbildung 3) (7).

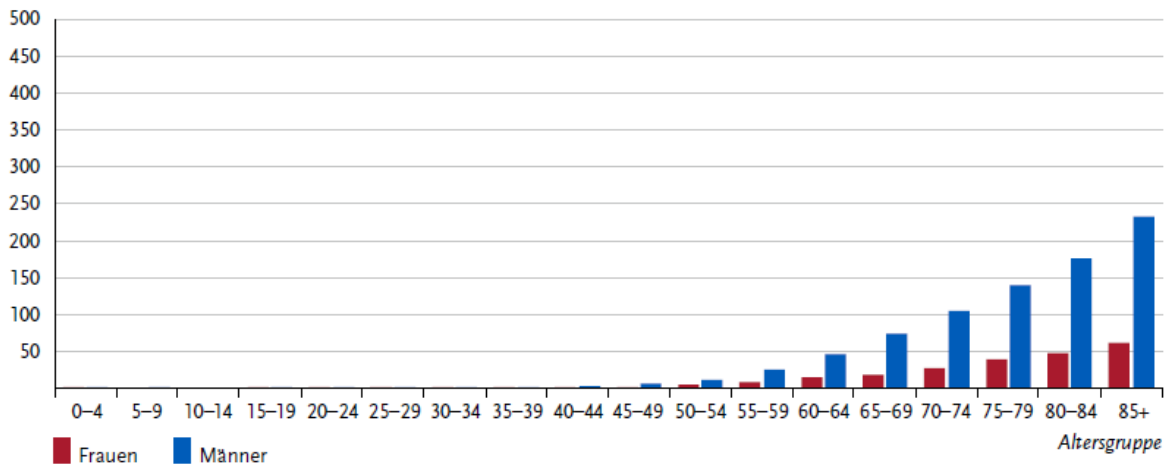


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten des Harnblasenkarzinoms nach Geschlecht je 100.000 Einwohner, ICD-10 C67, Deutschland 2019-2020.

Quelle: (7)

Um Informationen zu altersspezifischen Inzidenzzahlen sowie altersspezifischen Erkrankungsraten für alle Lokalisationen eines UC zu erhalten, wurde eine Datenbankabfrage beim ZfKD durchgeführt. Aus diesen Angaben wird der Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und Zunahme der Erkrankung klar ersichtlich. Das mittlere Erkrankungsalter betrug im Jahr 2020 77 Jahre für Frauen und 75 Jahre für Männer (7).

Nachfolgend werden die Inzidenzen aller möglichen Lokalisationen eines UC nach Altersgruppen dargestellt. Vor dem 40. Lebensjahr tritt das UC sehr selten auf (7). Es bestehen Hinweise, dass sich das UC molekularbiologisch zwischen jüngeren und älteren Patienten unterscheidet und es sich insbesondere bei den Kindern und Jugendlichen meist um mesenchymale Tumore handelt (3, 38, 39).

Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) der Karzinome des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und sonstiger nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose

Altersgruppen (in Jahren)	Nierenbecken (C65)			Harnleiter (C66)			Harnblase (C67)			sonstige./n.n.bez. Harnorgane (C68)		
	w	m	ges.	w	m	ges.	w	m	ges.	w	m	ges.
30 - 34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	10	14	24	<5	<5	<5
35 - 39	<5	<5	<5	<5	<5	<5	19	33	52	<5	<5	<5
44 - 44	<5	<5	<5	<5	<5	<5	33	65	98	<5	<5	<5
45 - 49	7	13	20	<5	8	<13	62	183	245	<5	6	<11
54 - 54	16	24	40	5	13	18	175	417	592	<5	11	<16
55 - 59	29	52	81	12	35	47	267	872	1139	5	15	20
64 - 64	38	69	107	16	35	51	408	1.352	1760	9	35	44
65 - 69	56	92	148	32	68	100	502	1.755	2257	15	36	41
74 - 74	77	114	191	35	67	102	527	1.832	2359	13	46	59
75 - 79	116	154	270	61	96	157	890	2.502	3392	37	75	112
84 - 84	118	148	266	50	95	145	916	2.229	3145	34	73	107
85 und älter	69	87	156	42	43	85	933	1.889	2822	55	86	141

Abkürzungen: ges.: gesamt; m: männlich; w: weiblich.; n.n. bez.: nicht näher bezeichnete
Quelle: (36)

Prävalenz

Angaben zur Prävalenz können dem RKI und der Datenbank des ZfKD lediglich für das Harnblasenkarzinom (C67) entnommen werden. Für das Jahr 2019 weist das ZfKD eine 1-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom über alle Altersgruppen hinweg von 14.552 Patienten (3.571 Frauen und 10.981 Männer) aus. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt bei 51.274 Patienten (12.135 Frauen und 39.139 Männer) (siehe Tabelle 3-6). Auch anhand der Prävalenzen lässt sich erkennen, dass Männer ab dem 30. Lebensjahr in allen folgenden Altersgruppen häufiger betroffen sind als Frauen. Ab einem Alter von 55 Jahren wird dieser Unterschied besonders deutlich. In dieser Altersgruppe ist die Prävalenz bei Männern gegenüber Frauen um etwa das Dreifache erhöht (40). Auch bei den Prävalenzen ist von einer leichten Überschätzung auszugehen, da nicht alle Fälle des Harnblasenkarzinoms das Urothel als Ursprung haben.

Tabelle 3-6: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland für das Jahr 2019 nach Altersgruppen und Geschlecht

Altersgruppen (Jahre)	1-Jahres-Prävalenz (C67)			5-Jahres-Prävalenz (C67)		
	w	m	Gesamt	w	m	Gesamt
0 - 44	56	119	175	172	351	523
45 - 54	207	577	784	686	1.916	2.602
55 - 64	580	1.979	2.559	1.958	6.899	8.857
65 - 74	836	3.053	3.889	3.158	10.995	14.153
≥75	1.892	5.253	7.145	6.161	18.978	25.139
Gesamt	3.571	10.981	14.552	12.135	39.139	51.274

Abkürzungen: m: männlich; w: weiblich.
Quelle: (40)

Unabhängig vom Geschlecht sind die 1-Jahres-Prävalenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz vom Jahr 2004 bis zum Jahr 2019 grundsätzlich konstant geblieben (siehe Tabelle 3-7) (40).

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Methodik zur Herleitung der Prävalenz unterscheiden kann. Sowohl die Pisani-Methode, bei der die Prävalenz aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland hergeleitet wird, als auch der Kaplan-Meier-Methode, bei der die Prävalenz aus den errechneten absoluten Überlebensraten errechnet wird, können zur Bestimmung der Prävalenz herangezogen werden. Je nach Verfügbarkeit werden in die Überlebenszeitberechnungen Registerdaten unterschiedlicher Regionen eingeschlossen. Je nachdem, welche Register zur Berechnung der Prävalenz herangezogen worden sind, kann die Interpretierbarkeit der Daten bzw. der Veränderungen von Prävalenzen zwischen den verschiedenen Berichtsjahren beeinträchtigt sein. Im Falle der Datenbankabfrage des ZfKD werden einheitliche Parameter für die Abfrage über die jeweiligen Jahre zugrunde gelegt, allerdings kann es zu Schwankungen in den Daten in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Datenbankabfrage kommen. Diese Schwankungen in den Prävalenzen können beispielsweise aufgrund von verspäteten Meldungen und somit nachträglich eingebrachten Daten verursacht werden (7, 40).

Tabelle 3-7: Zusammenfassung abgefragter Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10-GM C67) für Deutschland von 2004–2019 nach Geschlecht; Altersgruppen: 0–75+

Jahr	1-Jahres-Prävalenz (C67)			5-Jahres-Prävalenz (C67)		
	Weiblich	Männlich	Gesamt	Weiblich	Männlich	Gesamt
2004	3.726	10.907	14.633	12.496	39.556	52.052
2005	3.720	10.118	13.838	12.776	39.603	52.379
2006	3.529	10.339	13.868	12.784	39.212	51.996
2007	3.858	10.550	14.408	13.175	39.309	52.484
2008	3.694	10.777	14.471	13.206	39.593	52.799
2009	3.389	10.427	13.816	12.878	39.140	52.018
2010	3.677	10.485	14.162	12.880	39.312	52.192
2011	3.444	10.235	13.679	12.811	39.017	51.828
2012	3.448	10.288	13.736	12.503	38.687	51.190
2013	3.547	10.462	14.009	12.431	38.421	50.852
2014	3.371	10.298	13.669	12.344	38.265	50.609
2015	3.390	10.510	13.900	12.123	38.311	50.434
2016	3.491	10.539	14.030	12.149	38.470	50.619
2017	3.361	10.154	13.515	12.044	38.228	50.272
2018	3.521	11.023	14.544	12.010	38.773	50.783
2019	3.571	10.981	14.552	12.135	39.139	51.274
Quelle: (41)						

Mortalität

Daten zur Mortalität (absolute Fallzahlen und altersstandardisierte Sterberate) des Karzinoms des Nierenbeckens (C65), des Harnleiters (C66), der Harnblase (C67) und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) können ebenfalls den veröffentlichten Daten des RKI und der Datenbankabfrage des ZfKD entnommen werden.

Im Jahr 2020 verstarben insgesamt 10.638 Personen (3.416 Frauen und 7.222 Männer) an einem Karzinom des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane, davon 1.935 Frauen und 3.942 Männer an einem Harnblasenkarzinom (7, 42). Das mittlere Sterbealter betrug 83 Jahre für Frauen und 81 Jahre für Männer (7). Für das Harnblasenkarzinom ist wiederum, analog zur Inzidenz und Prävalenz, von einer leichten Überschätzung auszugehen. Die Mortalität steigt mit zunehmendem Alter an, insbesondere bei Patienten, die über 70 Jahre alt sind. (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Mortalität (Fallzahlen) der Karzinome des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2020 nach Geschlecht und Diagnose, Altersgruppen: 0–85+

Lokalisation	Mortalität in 2020		
	weiblich	männlich	Gesamt
Nierenbecken (C65)	93	116	209
Harnleiter (C66)	50	73	123
Harnblase (C67)	1.935	3.942	5.877
Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	1.338	3.091	4.429
Alle Lokalisationen	3.416	7.222	10.638
Quelle: (42)			

Tabelle 3-9: Mortalität (Fallzahlen) des Nierenbeckens, des Harnleiters, der Harnblase oder sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane in Deutschland im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Geschlecht und Diagnose

Altersgruppen (Jahre)	Nierenbecken (C65)		Harnleiter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nichtnäher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	w	m	w	m	w	m	w	m
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	2	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+	17	17	14	20	684	1.254	355	676
Abkürzungen: m: männlich; w: weiblich. Quelle: (42)								

In der Tabelle 3-9 werden die Altersgruppen von 0 bis 24 Jahren nicht dargestellt, da es in diesen Altersgruppen, mit einer Ausnahme in der Altersgruppe von 10-14 Jahren zu keinen Todesfällen kam. Da die Altersgruppe nicht vom AWG umschlossen ist, hat dies keinen Einfluss auf die weitere Betrachtung.

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 Inzidenz und der Prävalenz über die nächsten fünf Jahre für das Urothelkarzinom

Um eine Aussage über die zu erwartende Veränderung der Inzidenz und Prävalenz über die nächsten fünf Jahre treffen zu können, wurden die Angaben der Datenbank des ZfKD herangezogen. Für die Inzidenz liegen Angaben zu allen möglichen Lokalisationen des UC vor. Für die Prävalenz hingegen können lediglich Angaben herangezogen werden, die das Harnblasenkarzinom (C67) betreffen (siehe Tabelle 3-7), da nur für das Harnblasenkarzinom detaillierte epidemiologische Daten ausgewiesen werden. Es ist von einer geringfügigen Unterschätzung auszugehen, auch wenn ein UC am häufigsten in der Harnblase lokalisiert ist.

Tabelle 3-10: Inzidenz und Sterbefälle der Karzinome des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (Fallzahlen) in Deutschland für die Jahre 1999–2020 nach Geschlecht; Altersgruppen 0–85+

Jahr	Nierenbecken (C65)		Harnleiter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle
1999	937	147	448	67	15.656	5.946	603	868
2000	1.169	175	594	89	15.606	5.977	466	1.098
2001	1.226	194	609	81	16.179	5.582	466	1.132
2002	1.081	174	462	62	15.983	5.451	515	1.137
2003	1.084	182	667	86	17.052	5.652	577	1.345
2004	1.161	187	613	87	17.310	5.552	587	1.408
2005	1.238	206	647	96	16.669	5.585	512	1.470
2006	1.214	204	617	97	16.727	5.442	456	1.555
2007	1.277	259	633	71	16.916	5.604	446	1.738
2008	1.332	247	649	80	17.181	5.532	598	1.996
2009	1.315	188	594	88	16.614	5.353	572	2.336
2010	1.334	140	710	88	16.839	5.516	585	2.533
2011	1.403	156	727	98	16.306	5.937	677	2.603
2012	1.377	141	661	90	16.458	5.617	680	3.081

Jahr	Nierenbecken (C65)		Harnleiter (C66)		Harnblase (C67)		Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	
	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle	Inzidenz	Sterbefälle
2013	1.426	163	799	90	16.822	5.757	683	3.336
2014	1.414	166	717	84	16.343	5.692	745	3.527
2015	1.416	169	731	117	16.912	5.835	719	3.618
2016	1.318	160	765	121	16.711	5.946	724	3.851
2017	1.277	195	712	116	16.914	5.706	724	4.012
2018	1.341	161	701	122	18.039	5.702	746	4.224
2019	1.283	153	705	101	17.969	5.638	561	4.432
2020	-	209	-	123	-	5.877	-	4.429
Quellen: (43, 44)								

Die Zahl der Neuerkrankungen und der Sterbefälle nimmt über den Zeitverlauf leicht zu. Daher kann von einer konstanten Entwicklung der Prävalenz in der Zukunft ausgegangen werden (siehe Tabelle 3-10) (36). Anhand der vorliegenden Datenbasis bezüglich der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz können allerdings keine Aussagen mit ausreichender Sicherheit getroffen werden. Um eine Aussage über die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz treffen zu können, wird nachfolgend der Mittelwert der letzten fünf Jahre (Jahre 2015–2019) für die Änderung in den nächsten fünf Jahren zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres- sowie 5-Jahres-Prävalenz der Karzinome des Nierenbeckens, des Harnleiter, der Harnblase und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane bis zum Jahr 2029

Jahr	Inzidenz					Harnblase (C67)	
						1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
	Nieren-becken (C65)	Harn-leiter (C66)	Harn-blase (C67)	Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	Gesamt (C65– C68)	Harnblase (C67)	
2015	1.416	731	16.912	719	19.778	13.900	50.434
2016	1.318	765	16.711	724	19.518	14.030	50.619
2017	1.277	712	16.914	724	19.627	13.515	50.272
2018	1.341	701	18.039	746	20.827	14.544	50.783
2019	1.283	705	17.969	561	20.518	14.552	51.274
Mittelwert (2015-2019)	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2022 ^{a,b}	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2023 ^{a,b}	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2024 ^{a,b}	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2025 ^b	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2026 ^b	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2027 ^b	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2028 ^b	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676
2029 ^b	1.327	723	17.309	695	20.054	14.108	50.676

a: Für die Jahre 2022 – 2024 liegen dem ZfKD noch keine Daten vor.
b: Die Prognosen basieren auf der Berechnung des Durchschnittes der Jahre 2015 – 2019. Ausgehend von der retrospektiven Betrachtung werden prospektiv keine bedeutsamen Änderungen der Inzidenz erwartet
Quelle: (45)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab	1.254 – 2.164	1.100 – 1.898

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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.

Die Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet erfolgt in sechs Schritten und ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

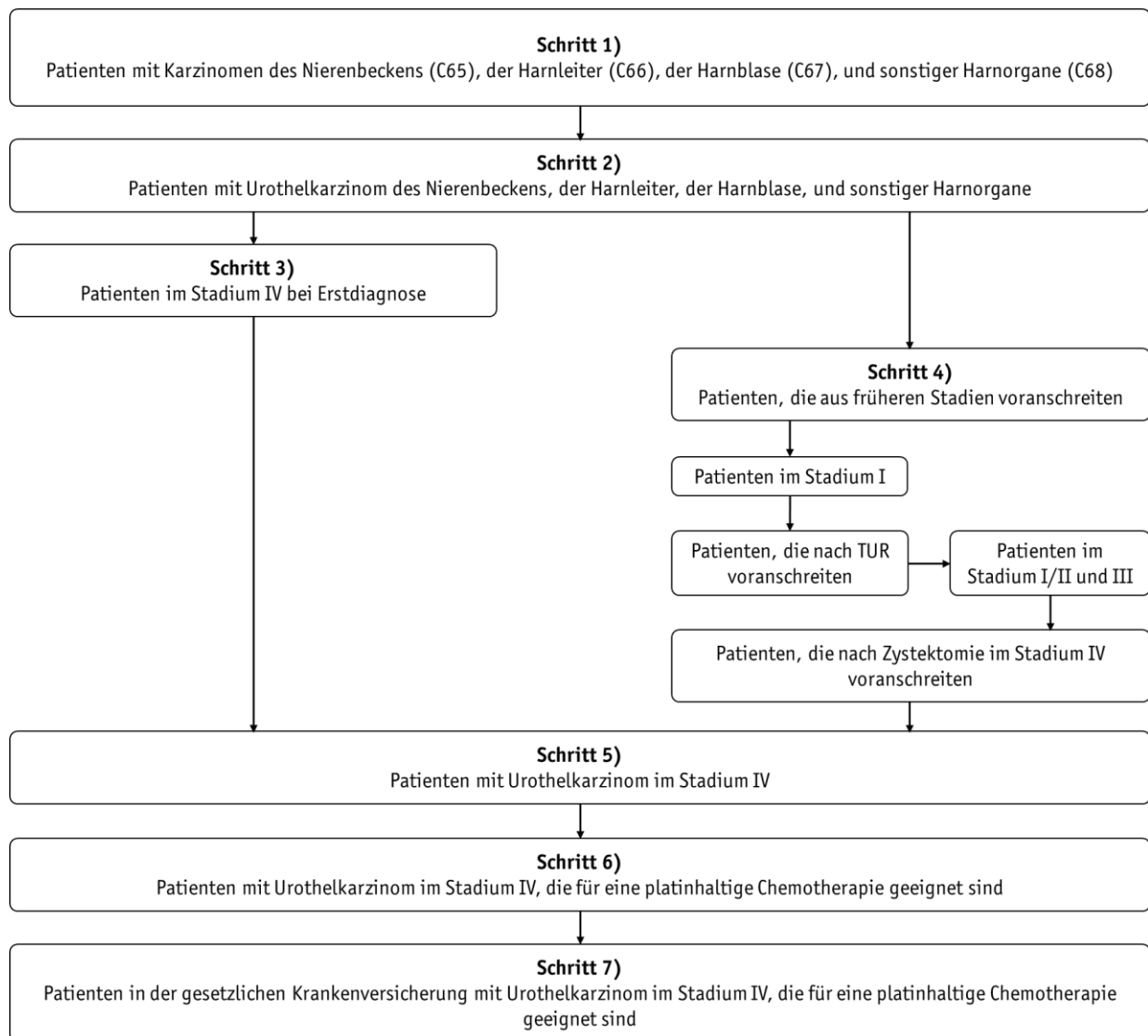


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Herleitung der Zielpopulation

Quelle: eigene Darstellung

Schritt 1. Anzahl der Patienten mit Karzinomen des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und sonstiger nicht näher bezeichneter Harnorgane

Die Summe der Inzidenzen aller möglichen Lokalisationen des UC für das Jahr 2019 (20.518 Patienten, siehe Tabelle 3-11) wird im Folgenden als Basis für die Ableitung der Zielpopulation verwendet.

Schritt 2. Anzahl der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase

Um den Anteil der Patienten mit einem UC der Harnblase zu bestimmen, werden die Daten von zwölf epidemiologischen Krebsregistern ausgewählter Bundesländer herangezogen (siehe Tabelle 3-13). Durch Bestimmung des Mittelwertes der in den verschiedenen Krebsregistern angegebenen Verteilung des Urothelkarzinoms bei Tumoren der Harnblase, lässt sich ein Anteil

des UC von 89,5 % an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome berechnen. Weitere histologische Arten des Harnblasenkarzinoms sind unter anderem Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Sarkome und sonstige Weichteiltumore, sonstige oder nicht näher bezeichnete Karzinome und Karzinome unbekannter Histologie.

Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase

Krebsregister (Quelle)	Berichtsjahr(e)	Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinomfälle ^a
Bayern	2015-2019	95,5%
Berlin	2017	83,7%
Brandenburg	2017	87,0%
Bremen	2016-2018	93,1%
Hessen	2020	92,3%
Mecklenburg-Vorpommern	2019-2021	89,2%
Niedersachsen	2017-2018	85,7%
Nordrhein-Westfalen	2019	73,7%
Rheinland-Pfalz	2020	96,2%
Schleswig-Holstein	2015-2017	94,3%
Saarland	2019-2020	90,0%
Sachsen	2021	95,7%
Sachsen-Anhalt	2020-2021	86,6%
Mittelwert		89,5%
a: Die Anteile wurden zur besseren Übersichtlichkeit bis auf eine Nachkommastelle gerundet. Im weiteren Verlauf wird mit einem korrekten Mittelwert von 89,46 % weitergerechnet. Quellen: (46-57)		

Zur Bestimmung des Anteils des UC des Nierenbeckens (C65), der Harnleiter (C66) und sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) werden wie im Folgenden beschrieben, epidemiologische Studien herangezogen.

Urothelkarzinom des Nierenbeckens (C65) und des Harnleiters (C66)

Zur Bestimmung des prozentualen Anteils des UCs des Nierenbeckens und des Harnleiters an der Gesamtheit der Karzinome konnten zwei Publikationen identifiziert werden. Im Rahmen des Projekts „RARECARE“ wurden Schätzungen zu Inzidenz und Prävalenz seltener Krebserkrankungen in Europa gemacht. Hierbei wurden die Daten aus 64 europäischen epidemiologischen Krebsregistern aus dem Zeitraum von 1995-2002 herangezogen. Der Anteil von Patienten mit UC des Nierenbeckens (C65) und Harnleiters (C66) betrug 92,33 % (46.368 von 50.222 Patienten) (58).

In einer US-amerikanischen Studie wurde der prozentuale Anteil an UC des Nierenbeckens (C65) und des Harnleiters (C66) mit 96,62 % (458 von 474 Patienten) angegeben (59).

Urothelkarzinom sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68)

Für das Harnröhrenkarzinom konnten ebenfalls Daten des Projekts „RARECARE“ herangezogen werden. Dort wurde der prozentuale Anteil des UC beim Harnröhrenkarzinom (C68) mit 65,68 % (2.819 von 4.292 Patienten) angegeben.

Außerdem lässt sich einer publizierten Studie von Swartz et al. entnehmen, dass in den USA im Falle eines Harnröhrenkarzinoms in 54,98 % der Fälle (888 von 1.615 Patienten) ein Urothelkarzinom vorlag (60).

Für weitere Karzinome der Harnorgane, die in der ICD-10 Diagnose C68 inkludiert sind, deren Ätiologie nicht den Kategorien C64-67 zugeteilt werden kann, und Karzinome nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68) wurden keine Publikationen identifiziert. Daher wird für den prozentualen Anteil des UC für die Diagnose C68 der prozentuale Anteil des Harnröhrenkarzinoms herangezogen.

In Tabelle 3-14 lassen sich folgende Angaben zu Anzahl und der Anteil der Patienten mit UC entnehmen.

Tabelle 3-14: Ableitung des prozentualen Anteils der Patienten mit Urothelkarzinom anderer Harnorgane aus verfügbaren Datenquellen

Karzinome der Harnorgane (ICD-10)		Anzahl der Patienten mit entsprechendem Karzinom der Harnorgane in der jeweiligen Studie; n	Anzahl und Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom in der jeweiligen Studie; n (%)
Nierenbecken (C65) und Harnleiter (C66)	Patienten mit Nierenbecken oder Harnleiterkarzinom nach Busby	474	458 (96,62 %)
	Patienten mit Nierenbecken oder Harnleiterkarzinom nach Visser	50.222	46.368 (92,33 %)
	Summe	= 50.696	= 46.826 (92,37 %)
Sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	Patienten mit Karzinom sonstiger und nicht näher bezeichnete Harnorgane nach Swartz	1.615	888 (54,98 %)
	Patienten mit Karzinom sonstiger und nicht näher bezeichnete Harnorgane nach Visser	4.292	2.819 (65,68 %)
	Summe	= 5.907	= 3.707 (62,76 %)
Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; n: Anzahl der Patienten Quellen: (58-60)			

Um den Anteil und die Anzahl der Patienten schätzen zu können, die ein UC anderer Harnorgane als der Harnblase aufweisen, werden die Inzidenzen der jeweiligen Karzinome und die jeweiligen prozentualen Anteile des UC herangezogen (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom der Harnorgane

	Inzidenz 2019 (Fallzahl)	Prozentualer Anteil der Patienten mit Urothelkarzinom	Geschätzte Fallzahl Urothelkarzinom	Prozentualer Anteil der jeweiligen Karzinome an der Gesamtheit aller Tumore der Harnorgane (C65-C68)
Nierenbecken (C65)	1.283	92,37 %	1.186	6,49 %
Harnleiter (C66)	705	92,37 %	652	3,57 %
Harnblase (C67)	17.969	89,46 %	16.076	88,01 %
Sonstige nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68)	561	62,76 %	353	1,93 %
Summe der Tumore der Harnorgane (C65-C68)	20.518	89,03 %	18.267	100 %
Quelle: Tabelle 3-13, Tabelle 3-14 und Tabelle 3-11				

Aus der Tabelle 3-15 wird deutlich, dass Patienten mit UC der Harnblase mit fast 90 % den überwiegenden Anteil der Patienten mit UC darstellen. Für die Berechnung der weiteren Schritte in der Herleitung der Epidemiologie wird die geschätzte Fallzahl von 18.267 Patienten verwendet.

Schritt 3: Anzahl der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose

Bei der in diesem Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation handelt es sich um Patienten mit einem UC im Stadium IV, welches sowohl das nicht resezierbare als auch metastasierte Stadium abbildet. Um eine Aussage darüber treffen zu können, bei wie vielen Patienten ein Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegt, werden Landeskrebsregister verschiedener Bundesländer herangezogen (siehe Tabelle 3-16) und der prozentuale Anteil ermittelt. Wie bereits im Abschnitt 3.2.3 erwähnt, werden gemäß der aktuellen ICD-10-Klassifikation *in situ* Tumore (Tis) und nicht-invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert und sind demnach in den Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nicht enthalten (6). Tumore unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Harnblase (ICD-10 D41.4) oder Carcinoma *in situ* sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen (ICD-10 D09.0) werden in Krebsregistern oftmals ergänzend dargestellt. Bei

der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patienten im Stadium 0 allerdings nicht berücksichtigt.

Der in der Tabelle 3-16 berechnete Anteil an Patienten mit einem UC der Harnblase im Stadium IV lag im Durchschnitt bei 8,2 %. Dieser Wert wird ebenso für die Patienten mit Karzinomen des Nierenbeckens, des Harnleiters und sonstiger nicht näher bezeichneter Harnorgane angenommen und für die Herleitung der Zielpopulation in Tabelle 3-24 herangezogen.

Im Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab im Jahr 2021 wurden ebenfalls Landeskrebsregister herangezogen, um den prozentualen Anteil an Patienten im jeweiligen Stadium zu bestimmen. Diese Vorgehensweise wurde von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der Nutzenbewertung als plausibel erachtet und vom G-BA in der Folge akzeptiert (61). Der Anteil von Patienten ohne Angabe eines Stadiums betrug damals nach Bildung des Mittelwerts 65,6 % und der Anteil von Patienten im Stadium IV 10,5 % (62). Anhand der aktuellen in Tabelle 3-16 dargestellten Daten zeigt sich ein gegenüber den älteren Daten niedrigerer Patientenanteil für Stadium IV von 8,2 %. Darüber hinaus liegen für mehr Patienten Informationen zum jeweiligen Tumorstadium vor, sodass der Anteil von Patienten ohne entsprechende Angabe nur noch durchschnittlich 36,4 % beträgt. Ergänzend zu den Daten der landesspezifischen Krebsregister, die aufgrund der zum Teil unterschiedlichen Angaben mit Unsicherheit behaftet sind, wurden für die weitere Berechnung zudem überregionale Daten des RKI herangezogen.

Tabelle 3-16: Prozentuale Verteilung der Stadien

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patienten im jeweiligen Stadium
Krebsregister Bayern	2019	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 18,8 % • Stadium II: 16,6 % • Stadium III: 10,2 % • Stadium IV: 10,5 % • Ohne Angabe: 43,8 %
Krebsregister Berlin	2016-2018	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 39,3 % • Stadium II: 21,4 % • Stadium III: 11,9 % • Stadium IV: 7,2 % • Ohne Angabe: 20,1 %
Krebsregister Brandenburg	2016-2018	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 39,7 % • Stadium II: 26,8 % • Stadium III: 14,7 % • Stadium IV: 8,3 % • Ohne Angabe: 10,6 %
Krebsregister Sachsen-Anhalt	2019	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 31,2 % • Stadium II: 21,4 % • Stadium III: 15,5 % • Stadium IV: 6,1 % • Ohne Angabe: 25,8 %

Referenz	Berichtsjahr(e)	Prozentualer Anteil an Patienten im jeweiligen Stadium
Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern	2019-2021	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 35,6 % • Stadium II: 25,1 % • Stadium III: 13,0 % • Stadium IV: 8,8 % • Ohne Angabe: 17,4 %
Krebsregister Hessen	2016-2020	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 33,8 % • Stadium II: 27,6 % • Stadium III: 17,3 % • Stadium IV: 11,1 % • Ohne Angabe: 10,3 %
Krebsregister Rheinland-Pfalz	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 14,4 % • Stadium II: 7,3 % • Stadium III: 6,4 % • Stadium IV: 2,6 % • Ohne Angabe: 69,2 %
Krebsregister Sachsen	2021	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 34,7 % • Stadium II: 30,8 % • Stadium III: 15,9 % • Stadium IV: 8,0 % • Ohne Angabe: 10,6 %
Krebsregister Schleswig-Holstein	2015-2017	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 18,0 % • Stadium II: 13,3 % • Stadium III: 6,5 % • Stadium IV: 14,8 % • Ohne Angabe: 47,5 %
Mittelwerte		<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 25,3 % • Stadium II: 18,8 % • Stadium III: 11,3 % • Stadium IV: 8,2 % • Ohne Angabe: 36,4 %
Daten des RKI	2019-2020	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 18,5 % • Stadium II: 16,0 % • Stadium III: 11,5 % • Stadium IV: 6,0 % • Ohne Angabe: 48,0 %
Das Krebsregister Bremen wurde aufgrund von fehlenden absoluten Patientenzahlen nicht bei der Berechnung berücksichtigt. Quellen: (47, 50, 51, 53, 55-57, 63)		

Im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet sind nur Patienten im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium (Stadium IV) relevant. Daher wird der Anteil von Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose mit einer Spanne von 6,0 - 8,2 % von der Gesamtzahl der Patienten mit einem UC der Harnblase (18.267 Patienten) bestimmt. So ergibt sich für die Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose eine Anzahl von 1.097 bis 1.494 Patienten (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV bei Erstdiagnose

Herleitung des Schritts 3	Anzahl der Patienten
Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase	18.267 Patienten ^a
Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose (6,0 - 8,2 %)	1.097 - 1.494 Patienten
Quellen: (47, 50, 51, 53, 55-57, 63)	
a: Der Anteil an Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV wird vom Harnblasenkarzinom auf alle Urothelkarzinome (Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und sonstiger Harnorgane) übertragen.	

Schritt 4: Patienten, die aus früheren Stadien ins Stadium IV voranschreiten

Darüber hinaus müssen Patienten herangezogen werden, die in einem früheren Stadium diagnostiziert und behandelt worden sind, und deren Karzinom trotz Therapie ins Stadium IV fortschreitet.

Zur Näherung an die Anzahl der Patienten, auf die diese Definition zutrifft, wird zunächst die Anzahl der Patienten, die im Stadium IV erstdiagnostiziert werden (siehe Tabelle 3-17) von der in Schritt 2 berechneten Gesamtanzahl an Patienten mit UC im Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-15) abgezogen.

Tabelle 3-18: Grundlage für die Berechnung des Schritts 4

Erster Teil der Herleitung des Schritts 4	Anzahl der Patienten
Gesamtzahl der Patienten mit Urothelkarzinom des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und sonstiger Harnorgane	18.267 Patienten ^a
Abzüglich der Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV (siehe Schritt 3)	1.097 – 1.494 Patienten
Patienten, die potenziell aus früheren Stadien voranschreiten können	16.773 – 17.170 Patienten
Quellen: (47, 50, 51, 53, 55-57, 63)	
a: Im Folgenden werden Referenzen, die eine Aussage über die Progressionswahrscheinlichkeit des Harnblasenkarzinoms machen herangezogen und auf alle Urothelkarzinome (Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und sonstiger Harnorgane) übertragen.	

Zur weiteren Bestimmung der Patienten, die aus früheren Stadien voranschreiten, wird der Anteil von Patienten im Stadium I bestimmt. Aus Tabelle 3-16 geht hervor, dass 18,5 - 25,3 % der Patienten im Stadium I diagnostiziert werden. Das bedeutet, dass sich 3.104 bis 4.346 Patienten im Stadium I befinden. Zur Therapie eines Harnblasenkarzinoms im Stadium I wird üblicherweise eine transurethrale Resektion der Blase (TUR) vorgenommen, um den Tumor zu entfernen. Die Wahrscheinlichkeit einer Tumorprogression innerhalb eines Jahres nach einer TUR wird mit 1 - 17 % angegeben (11). Daher wird im Folgenden eine Tumorprogressions-Wahrscheinlichkeit von 1 - 17 % herangezogen, unter der Annahme, dass bei allen Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium I eine TUR durchgeführt wird. Daraus

ergibt sich, dass 32 bis 739 Patienten nach einer TUR ins Stadium II-IV voranschreiten (siehe Tabelle 3-19). In diesem Fall wird als therapeutische Maßnahme eine Zystektomie durchgeführt (64).

Um ebenfalls die Patienten aus den Stadien II und III zu berücksichtigen, die in das Stadium IV voranschreiten, werden die Patienten, bei denen ein Stadium II und III vorliegt und die Patienten, die nach einer TUR aus Stadium I voranschreiten, addiert (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Summe der Patienten, die aus Stadium I, II und III in Stadium IV voranschreiten können

Zweiter Teil der Herleitung des Schritts 4	Anzahl der Patienten
Patienten, die potenziell aus früheren Stadien voranschreiten können	16.773 – 17.170 Patienten
Patienten im Stadium I (18,5 - 25,3 %)	3.104 – 4.346 Patienten
Davon Patienten die nach TUR voranschreiten (1 - 17%)	32 – 739 Patienten
Patienten im Stadium II (16,0 - 18,8 %)	2.684 – 3.237 Patienten
Patienten im Stadium III (11,3 - 11,5 %)	1.896 – 1.975 Patienten
Summe der Patienten, die aus den Stadien I/II und III voranschreiten können	4.612 – 5.951 Patienten
Quellen: (47, 50, 51, 53, 55-57, 63)	
Abkürzungen: TUR: transurethrale Resektion der Blase	

Eine von Hautmann et al. publizierte Studie zeigt, dass der Anteil von Patienten, die nach einer radikalen Zystektomie eine Tumorprogression mit Fernmetastasierung erfahren, 17,9 % beträgt (mediane Zeit zur Metastasierung 12 Monate) (65). Folglich wird der Anteil der Patienten, die potenziell aus den Stadien I/II und III voranschreiten, auf 17,9 % geschätzt (siehe Tabelle 3-20). Für den Anteil der Patienten, die nach einer Zystektomie aus den Stadien I/II oder III voranschreiten können (4.612 – 5.951), errechnet sich für die Patienten, die in das Stadium IV voranschreiten, eine Spanne von 826 – 1.066 Patienten.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, die nach einer Zystektomie nach Stadium IV voranschreiten

Dritter Teil der Herleitung von Schritt 4	Anzahl der Patienten
Summe der Patienten, die aus den Stadien I, II und III voranschreiten können	4.612 – 5.951 Patienten
Anzahl der Patienten, die nach Zystektomie in Stadium IV voranschreiten können (Progressionswahrscheinlichkeit: 17,9 %)	826 – 1.066 Patienten
Quelle: (65)	

Schritt 5: Gesamtzahl der Patienten im Stadium IV

Zur Bestimmung der Gesamtzahl der Patienten im Stadium IV werden die Patienten mit Erstdiagnose und Patienten, die aus früheren Stadien in Stadium IV voranschreiten, summiert.

Daraus ergibt sich eine Spanne von 1.923 – 2.560 potenziellen Patienten im Stadium IV.

Tabelle 3-21: Summe der Patienten in Stadium IV

Herleitung des Schritts 5	Anzahl der Patienten
Anzahl der Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose (Schritt 3)	1.097 - 1.494 Patienten
Anzahl der Patienten, die nach Zystektomie in Stadium IV voranschreiten können (Schritt 4)	826 – 1.066 Patienten
Summe der potenziellen Patienten im Stadium IV	1.923 – 2.560 Patienten
Quellen: (47, 50, 51, 53, 55-57, 63)	

Schritt 6: Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind

Das zugrundeliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind. Gemäß dem CARAT-Register wird angegeben, dass 65,2 – 84,5 % der Patienten im Anwendungsgebiet des nicht resezierbaren oder metastasierten UC für eine Behandlung mit Platin geeignet sind (66). Diese Spanne wird der Kalkulation in Tabelle 3-22 zugrunde gelegt. Daraus ergibt sich, eine Spanne von 1.254 – 2.164 Patienten, die im Anwendungsgebiet für eine platinhaltige Chemotherapie und damit für eine Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab geeignet sind. Dabei ist das CARAT-Register zur Quantifizierung Platineignung der Patienten besonders geeignet, da ausschließlich Patienten mit fortgeschrittenem UC, die eine palliative Therapie erhalten haben im AWG betrachtet wurden. Es handelt sich hierbei um Versorgungsdaten von Patienten aus verschiedenen Behandlungszentren (multizentrisch) in ganz Deutschland, womit die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Die Auswertung der vorliegenden Daten spiegelt den aktuellen Versorgungskontext wider, da die Erhebung im Zeitraum von Oktober 2021 bis August 2023 stattfand.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind

Herleitung des Schritts 6	Anzahl der Patienten
Anzahl der Patienten im Stadium IV	1.923 – 2.560 Patienten
Anteil der Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind (65,2 – 84,5 %)	1.254 – 2.164 Patienten
Quelle: (66)	

Schritt 7: Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

In einem letzten Schritt wird der Anteil der GKV-Patienten in Deutschland berechnet. Im Jahr 2023 wurden durchschnittlich 74.256.932 Mitglieder in der GKV gemeldet (67).

Basierend auf einer Bevölkerung in Deutschland von insgesamt 84.669.326 Personen (31.12.2023) (68), ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 87,7 %. Dieser Anteil wird auch für das Jahr 2024 herangezogen. Damit liegt die Spanne für Anzahl der GKV-Versicherten im Anwendungsgebiet bei 1.100 – 1.898 Patienten.

Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Herleitung des Schritts 7	Anzahl der Patienten
Anteil der Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind (65,2 – 84,5 %)	1.254 – 2.164 Patienten
Anteil GKV-Versicherte (87,7 %)	1.100 – 1.898 Patienten
Quelle: (67, 68)	

Herleitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-24 werden die Schritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammengefasst:

Tabelle 3-24: Herleitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)	Referenz
1. Patienten mit Karzinomen des Nierenbeckens, der Harnleiter, der Harnblase und sonstiger Harnorgane		20.518	Tabelle 3-11
2. Anteil von 1.: Patienten mit Urothelkarzinom	Nierenbecken: 92,4 % Harnleiter: 92,4 % Harnblase: 88,8 % Sonstige nicht näher bezeichnete Harnorgane: 62,8 %	18.267	Tabelle 3-15
3. Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV	8,2 %	1.097 – 1.494	Tabelle 3-17
4. Patienten, die nach Zystektomie in Stadium IV voranschreiten können		826 – 1.066	Tabelle 3-20
5. Gesamtzahl der Patienten im Stadium IV		1.923 – 2.560	Tabelle 3-21
6. Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind	65,2 – 85,4 %	1.254 – 2.164	Tabelle 3-22
7. Anteil von 5. GKV-Patienten in der Zielpopulation	87,7 %	1.100 – 1.898	Tabelle 3-23
Quelle: (69)			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-25: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.	Erheblich	1.100 – 1.898

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.2 angegeben) heran.

Die Angaben für das Ausmaß des Zusatznutzens, welcher sich gleichermaßen für die jeweilige Teilpopulation ableiten lässt, lassen sich dem Abschnitt 4.4.2 in Modul 4A entnehmen. Die Begründung für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV ist in Tabelle 3-24 dargestellt.

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 nicht resezierbarem oder 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 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 den Jahren 2019/2020. Zusätzlich wurden ergänzende Daten zum Thema Urothel- bzw. 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 Daten des RKI in Zusammenarbeit mit der GEKID zu Krebs in Deutschland aus den Jahren 2019/2020 und relevante Primärliteratur herangezogen. Weiterhin wurden Versorgungsdaten aus Deutschland anhand der Landeskrebsregister und anderen Krebsregistern miteinbezogen. Der Anteil der Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind, wurde mit Hilfe des CARAT-Registers ermittelt. Für die Berechnung des GKV-Anteils die Kennzahlen des BMG und Destatis mit Stand von Mai 2024 bzw. Juli 2024 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. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: August. 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 09.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023589/padcevtm-20-mg-30-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
2. Lindemann-Docter K. Pathologie der Harnblasentumoren. TumorDiagnostik & Therapie. 2019;40(09):576-83.
3. AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0. 2020. [Letzte Aktualisierung: März 2020. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
4. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17022.
5. American Cancer Society. If You Have Bladder Cancer. 2024. [Letzte Aktualisierung: 12.03.2024. Abgerufen am: 12.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8442.00.pdf>.
6. BfArM. ICD-O-3 Zweite Revision. 2020. [Letzte Aktualisierung: 27.11.2020. Abgerufen am: 04.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-o-3/icd03rev2html/block-c64-c68.htm>.
7. RKI. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. [Letzte Aktualisierung: 2023. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.
8. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, Van den Abbeele AD. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(1):117-22.
9. Raspollini MR, Comperat EM, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cimadamore A, Tsuzuki T, et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. Pathologica. 2023;115(1):32-40.
10. Wirtz RM, Fritz V, Stöhr R, Hartmann A. [Molecular classification of bladder cancer. Possible similarities to breast cancer]. Pathologe. 2016;37(1):52-60.

11. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, 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. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
12. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022;81(1):75-94.
13. Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack E. Approved checkpoint inhibitors in bladder cancer: which drug should be used when? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918788310.
14. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82-104.
15. Bharmal M, Guenther S, Kearney M. Epidemiology of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer In The US, Europe And Japan. *Value in Health: Elsevier;* 2017. p. A419.
16. Tumorregister München. ICD-10 C67: Blasenkarzinom: Survival. 2022. [Letzte Aktualisierung: 14.04.2022. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67__G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf.
17. Chin JL, Siddiqui KM, Tran KC. Metastatic Bladder Cancer. *Introduction to Cancer Metastasis* 2017. p. 177-98.
18. EAU. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024. [Letzte Aktualisierung: April 2024. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
19. Martini T, Mattigk A. Urothelkarzinom der Harnblase: Diagnostik. *Die Urologie.* 2022;1-10.
20. Pham H, Torres H, Sharma P. Mental health implications in bladder cancer patients: A review. *Urol Oncol.* 2019;37(2):97-107.
21. DGHO. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019. [Letzte Aktualisierung: März 2019. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@raw/pdf/20210107-064446.pdf?download=1&filename=blasenkarzinom-urothelkarzinom.pdf>.
22. von Amsberg G, Retz M, De Santis M, Niegisch G. Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms: ein Update. *Die Onkologie* 2022; Vol. 28, Issue 9, pp. 792-798.

23. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2024;35(6):485-90.
24. Katims AB, Reisz PA, Nogueira L, Truong H, Lenis AT, Pietzak EJ, et al. Targeted Therapies in Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(21).
25. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, Godden P, Seshagiri D, Adedokun L, et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol.* 2020;10:167.
26. Niegisch G, Gerullis H, Lin SW, Pavlova J, Gondos A, Rudolph 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. *J Cancer.* 2018;9(8):1337-48.
27. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int.* 1999;62(2):69-75.
28. Shou J, Zhang Q, Zhang D. The prognostic effect of metastasis patterns on overall survival in patients with distant metastatic bladder cancer: a SEER population-based analysis. *World J Urol.* 2021;39(11):4151-8.
29. Griscom JT, Wolf PS. Liver Metastasis. 2023. [Letzte Aktualisierung: 01.03.2023. Abgerufen am: 14.02.24]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>.
30. Martin S, Shah SN, Hepp Z, Harris N, Morgans AK. Qualitative Analysis of Pain in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Bladder Cancer.* 2022;8:45-53.
31. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023. [Letzte Aktualisierung: April 2023. Abgerufen am: 13.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.
32. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(19):1778-89.
33. Olson D, Younan P, Liu B, Blahnik-Fagan G, Gosink J, Snead K, et al. 1187 Enfortumab vedotin induces immunogenic cell death, elicits antitumor immune memory, and shows enhanced preclinical activity in combination with immune checkpoint inhibitors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2022;10(Suppl 2):A1231-A.
34. Powles T, Csozi T, Ozguroglu M, Matsubara N, Geczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):931-45.

35. Gulden J. Fortgeschrittenes Urothelkarzinom: Neue Standards für die Erstlinie in Sicht. Deutsches Ärzteblatt. 2023.
36. 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 2019 in Deutschland. 2022. [Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Abgerufen am: 01.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
37. Roupert M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Comperat EM, Dominguez-Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. 2023. [Letzte Aktualisierung: 24.03.2023. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36967359>.
38. Giedl J, Wild PJ, Stoehr R, Junker K, Boehm S, van Oers JM, et al. [Urothelial neoplasms in individuals younger than 20 years show very few genetic alterations and have a favourable clinical outcome]. Verh Dtsch Ges Pathol. 2006;90:253-63.
39. Owen HC, Giedl J, Wild PJ, Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, et al. Low frequency of epigenetic events in urothelial tumors in young patients. J Urol. 2010;184(2):459-63.
40. ZfKD. Datenbankabfrage: Harnblase (C67). 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für das Jahr 2019 in Deutschland. 2022. [Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Abgerufen am: 01.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
41. ZfKD. Datenbankabfrage: Harnblase (C67). 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für die Jahre 2004-2019 in Deutschland. 2022. [Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Abgerufen am: 01.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
42. ZfKD. Datenbankabfrage: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Mortalität nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für das Jahr 2020 in Deutschland. 2022. [Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Abgerufen am: 01.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
43. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Diagnose, Fallzahlen für die Jahre 1999-2019 in Deutschland. 2022. [Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Abgerufen am: 01.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

44. ZfKD. Datenbankabfrage: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Mortalität nach Diagnose, Fallzahlen für die Jahre 1999-2020 in Deutschland. 2022. [Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Abgerufen am: 01.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
45. ZfKD. Datenbankabfrage: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Geschlecht und Diagnose, altersstandardisierte Rate für die Jahre 1999-2019 in Deutschland. 2022. [Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. Abgerufen am: 24.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
46. Bremer Krebsregister. Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Bremen 2021. 2021. [Letzte Aktualisierung: 2021. Abgerufen am: 13.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#!/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
47. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. 2021. [Letzte Aktualisierung: 2021. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/?tmstv=1723568252>.
48. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. Krebs in Nordrhein-Westfalen - Datenbericht 2019; Stand: August. 2022. [Letzte Aktualisierung: August 2022. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR-NRW_Datenbericht_2019.pdf.
49. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen KKN, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. 2020. [Letzte Aktualisierung: Dezember 2020. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/wp-content/uploads/2022/08/KB2020-EKN-KKN-KLast-Gesamt.pdf>.
50. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023 - Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020. 2023. [Letzte Aktualisierung: 2023. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>.
51. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. 2023. [Letzte Aktualisierung: Mai 2023. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: [https://www.bestellen.bayern.de/application/eshop_app000001?SID=994617601&ACTIONxSESSxSHOWPIC\(BILDxKEY:%27lgl_ges_00114%27,BILDxCLASS:%27Artikel%27,BILDxTYPE:%27PDF%27\)](https://www.bestellen.bayern.de/application/eshop_app000001?SID=994617601&ACTIONxSESSxSHOWPIC(BILDxKEY:%27lgl_ges_00114%27,BILDxCLASS:%27Artikel%27,BILDxTYPE:%27PDF%27)).

52. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen-Harnblasenkarzinom (C67). 2022. [Letzte Aktualisierung: 12.07.2022. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten_auswertungen_veroeffentlichungen/ergebnisse_auswertungen/2022-09-30/2022_09_08_C67_epidemiologischer_bericht_klinische_kennzahlen_krebsregister_saarland.xlsx.
53. Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/2023. 2022. [Letzte Aktualisierung: November 2022. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2022_Webversion_01.pdf.
54. Klinische Krebsregister Sachsen-Anhalt gGmbH. 2021 Jahresbericht - Diagnosejahre 2020-2021. 2024. [Letzte Aktualisierung: Juni 2024. Abgerufen am: 09.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Langbericht_09_08_2024.pdf.
55. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021. 2023. [Letzte Aktualisierung: November 2023. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/2023-11-27_Bericht_druck.pdf.
56. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021. 2023. [Letzte Aktualisierung: Dezember 2023. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>.
57. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin gGmbH (KKRBB). Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018. 2020. [Letzte Aktualisierung: Juni 2020. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: https://kkrbb.de/wp-content/uploads/2022/02/KKRBB_Jahresbericht-2019.pdf.
58. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):456-64.
59. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB, et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology*. 2006;67(3):518-23.
60. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*. 2006;68(6):1164-8.

61. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie): Vom 16. September 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5019/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-661_BAnz.pdf.
62. MSD Sharp & Dohme GmbH. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie) - Modul 3; Stand: 01. April 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4569/2021_04_01_Modul3A_Pembrolizumab.pdf.
63. Klinische Krebsregister Sachsen-Anhalt gGmbH. 2021 Jahresbericht - Diagnosejahr 2019. 2022. [Letzte Aktualisierung: September 2022. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Langbericht_09_08_2024.pdf.
64. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
65. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol.* 2006;176(2):486-92; discussion 91-2.
66. iOMEDICO AG. CARAT-Registerplattform: Kohorte UBC - Platin-Eignung für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Deutschland, für Astellas Pharma GmbH. 2024.
67. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). 2024. [Letzte Aktualisierung: 07.05.2024. Abgerufen am: 29.05.2024]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
68. DESTATIS. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2023). 2024. [Letzte Aktualisierung: 13.08.2024. Abgerufen am: 13.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1719816764173&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
69. Astellas. Herleitung und Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen. 2024.

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 3-26 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 3-26: 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 plus Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Enfortumab Vedotin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	34,8 (1x an Tag 1 und 8 bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	2
		<u>Pembrolizumab:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4 (1x an Tag 1 bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin plus Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	13 (1x an Tag 1 bei 13 Zyklen à 28 Tage)	1
		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	39 (1x an Tag 1, 8 und 15 bei 13 Zyklen à 28 Tage)	3
Carboplatin plus Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4 (1x an Tag 1 bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	1
		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	34,8 (1x an Tag 1 und 8 bei 17,4 Zyklen à 21 Tage)	2
Avelumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erhaltungstherapie bei der Erstlinienbehandlung	<u>Avelumab:</u> kontinuierlich (alle zwei Wochen)	26	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-26 beinhaltet den Behandlungsmodus, die Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung für das zu bewertende Arzneimittel Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab sowie die zVT. Bei dem AWG handelt es sich um eine Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 31. August 2023 (Beratungsanforderung 2023-B-166) wurde die Patientengruppe in zwei Teilpopulationen geteilt, für die unterschiedliche zVT festgelegt wurden (1):

a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung

- Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)“

Für die Wirkstoffe wurden die aktuell gültigen Fachinformationen bzw. der im Versorgungsalltag übliche Behandlungsmodus im AWG zugrunde gelegt. Alle Therapien werden in Zyklen mit unterschiedlicher Behandlungsdauer je Behandlung verabreicht. 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

Das zu bewertende Arzneimittel Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wird gemäß Fachinformation folgendermaßen verabreicht: Die Patienten erhalten Enfortumab Vedotin als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus, 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 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 34,8 Behandlungstagen pro Jahr. Gemäß Fachinformation werden von Pembrolizumab 200 mg pro Behandlung verabreicht. Die Dosis wird während der Therapie nicht angepasst. Pembrolizumab wird während eines 21-tägigen Zyklus einmal an Tag 1 verabreicht, sodass sich 17,4 Behandlungstage pro Jahr ergeben (3).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Je nach Eignung der Patienten entweder Cisplatin oder Carboplatin, jeweils in Kombination mit Gemcitabin ggf. gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind).

Cisplatin plus Gemcitabin

Die Kombinationstherapie aus Cisplatin + Gemcitabin wird bei Patienten angewendet, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. Für Cisplatin wird eine Dosierung von 70 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Gabe an Tag 1 nach Gemcitabin oder an Tag 2 eines vierwöchigen Zyklus empfohlen (4). Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich für Cisplatin 13,0 Behandlungszyklen, entsprechend 13,0 Behandlungstage pro Jahr (5). 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 (5).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.

Carboplatin plus Gemcitabin

Carboplatin + Gemcitabin wird in einem 21-tägigen Therapiezyklus an Tag 1 und 8 Patienten verabreicht, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie infrage kommen. In der Indikation fortgeschrittenes Harnblasenkarzinom wird für Carboplatin + Gemcitabin die Milligramm-Dosis über die Calvert-Formel errechnet: $4,5 \times (\text{Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)} + 25)$. Da die eingeschränkte Nierenfunktion ein häufiges Merkmal bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten ist, wird im Folgenden für die Berechnung eine durchschnittliche GFR von 60 ml/min angenommen. Somit ergibt sich eine Carboplatin-Dosis von 382,50 mg, die als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus verabreicht wird (6, 7). Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt

1.000 mg/m² KOF über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös verabreicht. Die Dosis sollte an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin gegeben werden. Eine Dosisreduktion, abhängig von dem beim Patienten auftretenden Toxizitätsgrad, kann entweder während eines laufenden Therapiezyklus oder beim nächsten Therapiezyklus erfolgen (5, 7).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Carboplatin und Gemcitabin nicht angegeben, sodass als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen wird.

Anschließende Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin

Avelumab wird gemäß Zulassung als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewendet, die nach einer platinhaltigen Chemotherapie progressionsfrei sind. Avelumab wird alle zwei Wochen in Form einer 60-minütigen intravenösen Infusion kontinuierlich bis zum Progress oder zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verabreicht (8). Während eines Jahres sind 26 Behandlungstage mit Avelumab erforderlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 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 3-26). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: 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 plus Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Enfortumab Vedotin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	34,8
		<u>Pembrolizumab:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin plus Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	13
		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle vier Wochen)	39
Carboplatin plus Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	17,4
		<u>Gemcitabin:</u> in Zyklen (alle drei Wochen)	34,8
Avelumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erhaltungstherapie bei der Erstlinienbehandlung	<u>Avelumab:</u> kontinuierlich (alle zwei Wochen)	26

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 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 3-28: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Enfortumab</u> <u>Vedotin:</u> 34,8	1,25 mg/kg x 77 kg = 96,3 mg bis maximal 125 mg (bei Patienten ≥ 100 kg)	17,4 Zyklen x 2 Tage x 2 Durchstechflaschen á 30 mg und 2 Durchstechflaschen á 20 mg; Gesamtverbrauch = 69,6 Durchstechflaschen mit 30 mg und 69,6 Durchstechflaschen mit 20 mg; Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.351,2 mg
		<u>Pembrolizumab:</u> 17,4	200 mg = 2 Durchstech- flaschen á 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen á 100 mg; Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen mit 100 mg; Jahresdurchschnitts- verbrauch: 3.480,0 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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin plus Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 13	70 mg/m ² x 1,9 m ² = 133,0 mg; entsprechend 1 Durchstechflasche mit 100 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg	13 Zyklen x 1 Durchstechflasche mit 100 mg und 1 Durchstechflasche mit 50 mg; Gesamtverbrauch = 13,0 Durchstechflaschen mit 100 mg und 13,0 Durchstechflaschen mit 50 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.729,0 mg
		<u>Gemcitabin:</u> 39	1.000 mg/m ² x 1,9 m ² = 1.900,0 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit 1.000 mg	13 Zyklen x 3 Tage x 2 Durchstechflaschen á 1000 mg Gesamtverbrauch = 78,0 Durchstechflaschen mit 1.000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 74.100,0 mg
Carboplatin plus Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 17,4	382,50 mg = 1x 450 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche á 450 mg; Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen mit 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.655,5 mg
		<u>Gemcitabin:</u> 34,8	1.000 mg/m ² x 1,9 m ² = 1.900,0 mg; entsprechend 2 Durchstechflaschen mit 1.000 mg	17,4 Zyklen x 2 Tage x 2 Durchstechflaschen á 1000 mg; Gesamtverbrauch = 69,6 Durchstechflaschen mit 1.000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 66.120,0 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)
Avelumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erhaltungstherapie bei der Erstlinienbehandlung	<u>Avelumab:</u> 26	800 mg = 4 Durchstechflaschen mit 200 mg	26 Behandlungstage x 4 Durchstechflaschen á 200 mg Gesamtverbrauch = 104 Durchstechflaschen mit 200 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch = 20.800,0 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 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 + Pembrolizumab)

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 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt, welches 77,7 kg beträgt (9). Pro Behandlung wird Pembrolizumab mit 200 mg dosiert. Eine Dosisanpassung ist während der Therapie nicht vorgesehen (3).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cisplatin bzw. Carboplatin plus Gemcitabin

Die Dosierungen der zVT Cisplatin, Carboplatin bzw. Gemcitabin errechnen sich jeweils auf der Grundlage der KOF des Patienten. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der Körpergröße eines Erwachsenen wurden aus dem „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen. Die Berechnungen zu den Dosierungen basieren demnach auf einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg (9). Entsprechend der Formel von Dubois & Dubois (10) kann nachfolgend die KOF berechnet werden:

$$KOF = (G^{0,425} * H^{0,725} * 71,84) / 10.000$$

(G = Gewicht in kg, H = Körpergröße in cm)

$$KOF = 1,9 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf eine Nachkommastelle)}$$

Erhaltungstherapie mit Avelumab

Als Grundlage für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient dient die Dosierungsangabe in der Fachinformation von Avelumab. Eine Dosisänderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen (11). Bei 26 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 20.800 mg (bei einer Dosis von 800 mg). Für die Jahrestherapie eines durchschnittlichen Patienten werden somit 104 Durchstechflaschen mit 200 mg benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-29: 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 plus Pembrolizumab	<u>Enfortumab Vedotin (30mg):</u> PZN: 17502987 Enfortumab Vedotin 1 Durchstechflasche mit 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 887,43 €	836,92 €
	<u>Enfortumab Vedotin (20 mg):</u> PZN: 17502970 Enfortumab Vedotin 1 Durchstechflasche mit 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 595,39 €	561,05 €
	<u>Pembrolizumab:</u> PZN: 10749897 KEYTRUDA 25 mg / ml Konz. zur Herstellung einer Infusions-Lsg., 100 mg / 4 ml 2743,07 €	2.587,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin plus Gemcitabin	<u>Cisplatin (50 mg):</u> PZN: 00368697 CISPLATIN Accord 1 mg ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 47,71 €	43,98 €
	<u>Cisplatin (100 mg):</u> PZN: 00370955 CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösung Konzentrat, 1 Stück, N1 76,59 €	71,49 €
	<u>Gemcitabin:</u> PZN: 16758495 GEMCITABIN AqVida 38 mg / ml 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 102,35 €	89,73 €

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
Carboplatin plus Gemcitabin	<u>Carboplatin:</u> PZN: 12672294 CARBOPLATIN GRY Durchstechflasche 10 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 199,33 €	188,41 €
	<u>Gemcitabin:</u> PZN: 16758495 GEMCITABIN AqVida 38 mg / ml 1000 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 102,35 €	89,73 €
Avelumab	<u>Avelumab:</u> PZN: 13228058 BAVENCIO 20 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, N1 834,82 €	787,23 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Datenstand vom 15.09.2024. Die für die GKV tatsächlich entstehenden Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{Herstellerrabatt (7 \% \text{ des Herstellerabgabepreises})}$$

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Apothekenverkaufspreis von Enfortumab Vedotin beträgt 887,43 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) für eine 30 mg Packung bzw. 595,39 € für eine 20 mg Packung. Der Herstellerabgabepreis (HAP) beträgt dementsprechend 692,95 € bzw. 461,97 €. Der Apothekenverkaufspreis von Pembrolizumab beträgt 2743,07 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) für eine 100 mg Packung. Der HAP beträgt dementsprechend 2190,93 €. 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 2,00 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) in Höhe von 7 % vom HAP beträgt 48,51 € für eine 30 mg Packung bzw. 32,34 € für eine

20 mg Packung Enfortumab Vedotin. Eine detaillierte Herleitung der GKV-Kosten kann Tabelle 3-30 entnommen werden.

Tabelle 3-30: 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	692,95 €	461,97 €	
+	Großhandelshöchstzuschlag (3,15 % auf HAP [maximal 37,80 €] + 0,73 €)	22,56 €	15,28 €	§ 2 AMPreisV Großhandelszuschläge für Fertigarzneimittel
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	715,51 €	477,25 €	
+	Apothekenzuschlag (3 % auf AEP + 8,35 € + 0,21 € + 0,20 €)	30,23 €	23,08 €	§ 3 (1) AMPreisV Apothekenzuschläge für Fertigarzneimittel
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	745,74 €	500,33 €	
+	Umsatzsteuer (19 % auf Netto-AVP)	141,69 €	95,06 €	
=	Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	887,43 €	595,39 €	
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (2,00 € aktuell)	2,00 €	2,00 €	§ 130 SGB V Rabatt
-	Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % vom HAP)	48,51 €	32,34 €	§ 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer
=	GKV Kosten des Arzneimittels	836,92€	561,05 €	
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 836,92 € für eine Packung mit 30 mg und 561,05 € für eine Packung mit 20 mg. Die Kosten für Pembrolizumab betragen nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 2.587,70 € für eine Packung mit 100 mg.

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

GKV-Kosten des Arzneimittels =

Apothekenverkaufspreis – Apothekenabschlag (2,00 €) – 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.

Die detaillierte Darstellung der Kosten pro Packung der zVT kann Tabelle 3-31 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 3-31: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel	Herstellerabgabepreis in Euro	Herstellerabschlag in Euro	Apothekeneinkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekenverkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
<i>Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab</i>						
Enfortumab Vedotin 30 mg	692,95 €	48,51 €	715,51 €	2,00 €	887,43 €	836,92 €
Enfortumab Vedotin 20 mg	461,97 €	32,34 €	477,25 €	2,00 €	595,39 €	561,05 €
Pembrolizumab 100 mg	2.190,93 €	153,37 €	2.229,46€	2,00 €	2.743,07 €	2.587,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin 50 mg (CISPLATIN Accord 1 mg / ml)	28,78 €	1,73 € ^b	30,42 €	2,00 €	47,71 €	43,98 €
Cisplatin 100 mg (CISPLATIN Accord 100 mg / 100 ml)	51,62 €	3,10 € ^b	53,98 €	2,00 €	76,59 €	71,49 €
Carboplatin 450 mg (CARBOPLATIN GRYP Durchstechflasche 10 mg / ml)	148,71 €	8,92 € ^b	154,12 €	2,00 €	199,33 €	188,41 €
Gemcitabin 1000 mg (AqVida 38 mg / ml 1000 mg)	72,00 €	10,62 € ^b	75,00 €	2,00 €	102,35 €	89,73 €
Avelumab 20 mg (BAVENCIO 20 mg / ml)	651,34 €	45,59 €	672,59 €	2,00 €	834,82 €	787,23 €
<p>a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; 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 3-32 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 3-32: 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	Behandlungs-tage 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)
Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Enfortumab Vedotin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2-mal je Zyklus	34,8
		<u>Enfortumab Vedotin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	2-mal je Zyklus	34,8
		<u>Pembrolizumab:</u> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	17,4
		<u>Pembrolizumab:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1-mal je Zyklus	17,4
Cisplatin plus Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	13
		<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g / Tag	1-mal je Zyklus	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage 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)
		<u>Cisplatin:</u> Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3–4,4 l / Tag	1-mal je Zyklus	13
		<u>Cisplatin:</u> Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1-mal je Zyklus	13
		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3-mal je Zyklus	39
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	3-mal je Zyklus	39
Carboplatin plus Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1-mal je Zyklus	17,4
		<u>Carboplatin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1-mal je Zyklus	17,4
		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2-mal je Zyklus	34,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage 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)
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	2-mal je Zyklus	34,8
Avelumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erhaltungstherapie bei der Erstlinienbehandlung	<u>Avelumab:</u> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	26
		<u>Avelumab:</u> Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1 x pro Behandlung	26

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 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 (2-5, 8, 11). Die Kostenangaben entstammen der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Datenstand vom 12.07.2024. 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 (2. Quartal 2024 mit dem Stand vom 02.07.2024) (12).

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. 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 (12). Folgende

Pauschalen wurden dem EBM für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (2. Quartal 2023 mit dem Stand vom 07.07.2023 (12)) entnommen:

- 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 sechs 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 (4).

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 (4). 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 (4).

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 15.02.2021 (13)).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-32 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 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe): Enfortumab Vedotin, Cisplatin, Carboplatin Gemcitabin	81,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe): Avelumab, Pembrolizumab	71,00 €
Infusionspauschale: Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-02100): Enfortumab Vedotin, Gemcitabin, Carboplatin, Cisplatin, Pembrolizumab	8,00 €
Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-02101): Avelumab	19,69 €
Ambulante Betreuung: Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-01512): Cisplatin	155,02 €
Cisplatin: Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung (ISOTONISCHE Kochsalzlösung Fresenius freeflex 9 mg/ml 0,9 % Infusionslösung 10 x 1.000 ml) PZN: 00731235 (10 x 1.000 ml)	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin: Gesamtspanne der Hydrierungsmenge: 3-4,4 l pro Behandlung entspricht 12,81-19,22 € 13,0 Behandlungen pro Jahr: 166,53-249,86 €
Cisplatin: Forcierte Diurese Mannitol 10 % Infusionslösung (MANNITOL INFUSIONSLÖSUNG 10, 10 x 500 ml) PZN: 07511100	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin: 9,11 € pro Behandlungstag 13,0 Behandlungen pro Jahr: 118,43 €
a: Die Kostenberechnungen basieren jeweils auf ungerundeten Werten. Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 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 (13).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechenden Fachinformationen sowie der klinischen Versorgungspraxis bei den Patienten im Anwendungsgebiet (2-5, 7, 8).

Geben Sie in Tabelle 3-34 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle

3-32 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-33 (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 3-34: 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
Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Enfortumab Vedotin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.818,80 €
		<u>Enfortumab Vedotin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	278,40 €
		<u>Pembrolizumab:</u> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.235,40 €
		<u>Pembrolizumab:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	139,20 €
Cisplatin plus Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.053,00 €
		<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diuresea: Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	118,43 €
		<u>Cisplatin:</u> Hydrisierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3– 4,4 l/Tag	166,53 € - 249,86 €
		<u>Cisplatin:</u> Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	2.015,26 €

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
Carboplatin plus Gemcitabin		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	312,00 €
		<u>Carboplatin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.409,40 €
		<u>Carboplatin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	139,20 €
		<u>Gemcitabin:</u> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.818,80 €
		<u>Gemcitabin:</u> Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	278,40 €
Avelumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erhaltungstherapie bei der Erstlinienbehandlung	<u>Avelumab:</u> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 €
		<u>Avelumab:</u> Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	511,94 €
Quelle: (14) a: Die Kostenberechnungen basieren jeweils auf ungerundeten Werten. Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-35: 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. Patientengruppe	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 + Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Enfortumab Vedotin:</u> 97.298,71 €	278,40 €	2.818,80 €	100.395,91 €
		<u>Pembrolizumab:</u> 90.051,96 €	139,20 €	1.235,40 €	91.426,56 €
		<u>Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab:</u> 187.350,67	417,60 €	4.054,20 €	191.822,47 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erstlinienbehandlung	<u>Gemcitabin:</u> 6.998,94 €	312,00 €	3.159,00 €	10.469,94 €
		<u>Cisplatin:</u> 1.501,11 €	2.300,22 € - 2.383,55 €	1.053,00 €	4.854,33 € - 4.937,66 €
		<u>Cisplatin + Gemcitabin:</u> 8.588,32 €	2.612,22 € - 2.695,55 €	4.212,00 €	15.324,27 € - 15.407,60 €
Carboplatin + Gemcitabin	Erstlinienbehandlung	<u>Gemcitabin:</u> 6.245,21 €	278,40 €	2.818,80 €	9.342,41 €

		<u>Carboplatin:</u> 3.278,33 €	139,20 €	1.409,40 €	4.826,93 €
		<u>Carboplatin + Gemcitabin:</u> 9.523,54 €	417,60 €	4.228,20 €	14.169,34 €
Avelumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen; Erhaltungstherapie bei der Erstlinienbehandlung	<u>Avelumab:</u> 81.871,92 €	511,94 €	1.846,00 €	84.229,86 €
Quelle: (14)					
a: Die Kostenberechnungen basieren jeweils auf ungerundeten Werten.					
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

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 + Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen, wird von einer Spanne von 1.100 – 1.868 GKV-versicherten Patienten ausgegangen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist für die hier vorliegende Indikationserweiterung für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen, 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 voraussichtlich nicht alle Patienten Enfortumab Vedotin erhalten. Insbesondere die nachfolgenden Determinanten erlauben keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Enfortumab Vedotin:

- zeitlicher Eingang in die deutschen Leitlinien sowie zeitlicher Eingang der Empfehlungen in die Versorgungspraxis;
- Therapieentscheidungen auf Basis individueller Patientenfaktoren lassen einen Versorgungsanteil nicht sicher schätzen.
- Patientenpräferenzen.

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.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab entstammen der Fachinformation (2). Die für die GKV entstehenden Kosten basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2024) unter Berücksichtigung der anzuwendenden gesetzlichen Rabatte. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 02. März 2022) und dem EBM (Stand: 2. Quartal 2024) entnommen (12, 13).

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel (14).

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. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-166: Vom 12. Oktober 2023.
2. Astellas. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: August. 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 09.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023589/padcevtm-20-mg-30-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation für KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 17.09.2024]. Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021480/keytruda-r-25-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
4. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023. [Letzte Aktualisierung: April 2023. Abgerufen am: 13.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/accord_fachinformation_cisplatin.pdf.
5. AqVida GmbH. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 2023. [Letzte Aktualisierung: Dezember 2023. Abgerufen am: 12.08.2024]. Verfügbar unter: <https://is.gd/QSSpSA>.
6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012;30(2):191-9.
7. TEVA GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024. [Letzte Aktualisierung: März 2024. Abgerufen am: 12.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/006830>.
8. Merck Europe B.V. Fachinformation für Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024. [Letzte Aktualisierung: Mai 2024. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021697>.
9. DESTATIS. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. 2023. [Letzte Aktualisierung: 27.03.2023. Abgerufen am: 17.04.2024]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

10. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
11. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024;35(6):485-90.
12. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2024. 2024. [Letzte Aktualisierung: Juli 2024. Abgerufen am: 09.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf.
13. GKV-SV. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 2022. [Letzte Aktualisierung: März 2022. Abgerufen am: 09.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf.
14. Astellas. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2024.

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:

Anwendungsgebiete

Padcev in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Padcev ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen *Programmed Death Receptor-1-* oder *Programmed Death Ligand-1-*Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin 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.

Bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 jedes 3-wöchigen (21-tägigen) Zyklus bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Bei

Verabreichung am selben Tag soll Pembrolizumab den Patienten nach Enfortumab Vedotin verabreicht werden. Weitere Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab sind der Fachinformation von Pembrolizumab zu entnehmen.

Tabelle 3-36: Empfohlene Dosisreduktionen von Enfortumab Vedotin bei Nebenwirkungen

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

Dosisanpassungen

Tabelle 3-37: Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen von Enfortumab Vedotin bei Patienten mit nicht resezierbarem 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	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 1 der FI)

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [Gesamtbilirubin von 1 bis $1,5 \times$ obere Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und beliebigem 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 und schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Es wird erwartet, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition gegenüber MMAE (die zytotoxische Substanz) erhöht; daher sollen die Patienten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Aufgrund der

spärlichen Datenlage bei Patienten mit moderater und schwerer Leberfunktionsstörung kann keine spezifische Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

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.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 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 mit Enfortumab Vedotin berichtet. Die Inzidenzrate für Hautreaktionen war höher, wenn Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wurde im Vergleich zu Enfortumab Vedotin als Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8). Schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Epidermolysis acuta toxica (toxische epidermale Nekrolyse, TEN), mit tödlichem Ausgang sind ebenfalls bei Patienten aufgetreten, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, vorwiegend während des ersten Behandlungszyklus.

Die Patienten sollen beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei leichten bis moderaten Hautreaktionen kann eine geeignete Behandlung, wie z. B. topische Kortikosteroide und Antihistaminika, erwogen werden. Bei Verdacht auf SJS oder TEN, oder im Falle von beginnenden bullösen Hautläsionen,

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 Grad 3-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).

Pneumonitis/ILD

Bei Patienten, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, traten Fälle von schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher Pneumonitis/ILD auf. Die Inzidenzrate für Pneumonitis/ILD, einschließlich schwerer Ereignisse, war höher, wenn Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wurde im Vergleich zu Enfortumab Vedotin als Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachen Sie die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Pneumonitis/ILD hinweisen können, wie z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate in radiologischen Untersuchungen. Bei Ereignissen des Grades ≥ 2 sollen Kortikosteroide verabreicht werden (z. B. eine Anfangsdosis von 12 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent und anschließendes Ausschleichen). Unterbrechen Sie die Behandlung mit Padcev bei vorliegender Grad-2-Pneumonitis/-ILD und ziehen Sie eine Dosisreduktion in Betracht. Setzen Sie Padcev bei Grad- ≥ 3 -Pneumonitis/-ILD dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.2).

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). Hyperglykämie trat häufiger bei Patienten mit vorbestehender Hyperglykämie oder einem hohen Body-Mass-Index (≥ 30 kg/m²) auf. Patienten mit einem Ausgangs-Hämoglobin A1C (HbA1c) ≥ 8 % wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Der Glucosespiegel im Blut soll bei Patienten mit Diabetes mellitus oder dem Risiko für Diabetes mellitus oder Hyperglykämie vor Verabreichung der Dosis und regelmäßig im Behandlungsverlauf je nach klinischen Erfordernissen kontrolliert werden. Wenn die Glucose im Blut auf $> 13,9$ mmol/l (> 250 mg/dl) erhöht ist, soll Padcev pausiert werden, bis die Glucose im Blut $\leq 13,9$ mmol/l (≤ 250 mg/dl) beträgt, und es soll entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie, vorwiegend periphere sensorische Neuropathie, ist unter Enfortumab Vedotin einschließlich Reaktionen vom Grad ≥ 3 aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). 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 1 der FI). Padcev soll bei peripherer Neuropathie Grad ≥ 3 dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Augenerkrankungen

Bei Patienten, die mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, traten Augenerkrankungen, vorwiegend trockenes Auge, auf (siehe Abschnitt 4.8). 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). 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). Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter soll geraten werden, innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Enfortumab Vedotin einen Schwangerschaftstest durchzuführen und während der Behandlung und für mindestens 12 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern, die mit Enfortumab Vedotin behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und für bis zu 9 Monate nach der letzten Dosis von Padcev kein Kind zu zeugen.

Informationspaket für Patienten

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Enfortumab Vedotin durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin und Arzneimitteln, die über CYP3A4 (Substrate) metabolisiert werden, birgt kein klinisch relevantes Risiko einer Induktion pharmakokinetischer Interaktionen (siehe Abschnitt 5.2).

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).

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). 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 PadcevTM 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). Daher wird Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einzufrieren 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

Enfortumab Vedotin als Monotherapie

Die Sicherheit von Enfortumab Vedotin als Monotherapie wurde bei 793 Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg in zwei Phase-1-Studien (EV-101 und EV-102), drei Phase-2-Studien (EV-103, EV-201 und EV-203) und einer Phase-3-Studie (EV-301) erhielten (siehe Tabelle 3 der FI). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 4,7 Monaten (Bereich: 0,3 bis 55,7 Monate) gegenüber Enfortumab Vedotin exponiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab Vedotin waren Alopezie (47,7 %), verminderter Appetit (47,2 %), Fatigue (46,8 %), Diarrhoe (39,1 %), periphere sensorische Neuropathie (38,5 %), Übelkeit (37,8 %), Pruritus (33,4 %), Dysgeusie (30,4 %), Anämie (29,1 %), erniedrigtes Gewicht (25,2 %), makulo-papulöser Ausschlag (23,6 %), trockene Haut (21,8 %), Erbrechen (18,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase (17 %), Hyperglykämie (14,9 %), trockenes Auge (12,7 %), erhöhte Alaninaminotransferase (12,7 %) und Ausschlag (11,6 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) waren Diarrhoe (2,1 %) und Hyperglykämie (2,1 %). Einundzwanzig Prozent der Patienten setzten Enfortumab Vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigste Nebenwirkung ($\geq 2\%$), die zum Absetzen der Dosis führte, war periphere sensorische Neuropathie (4,8 %). Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 62 % der Patienten auf; die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren periphere sensorische Neuropathie (14,8 %), Fatigue (7,4 %), makulo-papulöser Ausschlag (4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (3,4 %), erhöhte Alaninaminotransferase (3,2 %), Anämie (3,2 %), Hyperglykämie (3,2 %), erniedrigte Neutrophilenzahl (3 %), Diarrhoe (2,8 %), Ausschlag (2,4 %) und periphere motorische Neuropathie (2,1 %). Bei 38 % der Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund einer Nebenwirkung notwendig; die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosisreduktion führten, waren periphere sensorische Neuropathie (10,3 %), Fatigue (5,3 %), makulo-papulöser Ausschlag (4,2 %) und verminderter Appetit (2,1 %).

Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab

Wenn Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab verabreicht wird, ziehen Sie die Fachinformation für Pembrolizumab zurate, bevor die Behandlung eingeleitet wird.

Die Sicherheit von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde bei 564 Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg in Kombination mit Pembrolizumab in einer Phase-2-Studie (EV-103) und einer Phase-3-Studie (EV-302) erhielten (siehe Tabelle 3 der FI). Die Patienten waren für eine mediane Dauer von 9,4 Monaten (Bereich: 0,3 bis 34,4 Monate) gegenüber Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab exponiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab waren periphere sensorische Neuropathie (53,4 %), Pruritus (41,1 %), Fatigue (40,4 %), Diarrhoe (39,2 %), Alopezie (38,5 %), makulo-papulöser Ausschlag (36 %), erniedrigtes Gewicht (36 %), verminderter Appetit (33,9 %), Übelkeit (28,4 %), Anämie (25,7 %), Dysgeusie (24,3 %), trockene Haut (18,1 %), erhöhte Alaninaminotransferase (16,8 %), Hyperglykämie (16,7 %), erhöhte Aspartataminotransferase (15,4 %), trockenes Auge (14,4 %), Erbrechen (13,3 %), makulöser Ausschlag (11,3 %), Hypothyreose (10,5 %) und Neutropenie (10,1 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) waren Diarrhoe (3 %) und Pneumonitis (2,3 %). Sechsenddreißig Prozent der Patienten setzten Enfortumab Vedotin wegen Nebenwirkungen dauerhaft ab; die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zum Absetzen führten, waren periphere sensorische Neuropathie (12,2 %) und makulo-papulöser Ausschlag (2 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung von Enfortumab Vedotin führten, traten bei 72 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren periphere sensorische Neuropathie (17 %), makulo-papulöser Ausschlag (6,9 %), Diarrhoe (4,8 %), Fatigue (3,7 %), Pneumonitis (3,7 %), Hyperglykämie (3,4 %), Neutropenie (3,2 %), erhöhte Alaninaminotransferase (3 %), Puritus (2,3 %) und Anämie (2 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von Enfortumab Vedotin führten, traten bei 42,4 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosisreduktion führten, waren periphere sensorische Neuropathie (9,9 %), makulo-papulöser Ausschlag (6,4 %), Fatigue (3,2 %), Diarrhoe (2,3 %), und Neutropenie (2,1 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt sind die während klinischer Studien mit Enfortumab Vedotin als Monotherapie oder in Kombination mit Pembrolizumab beobachteten oder durch die Anwendung von Enfortumab Vedotin nach der Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse und darin nach Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); 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 3-38: Nebenwirkungen bei mit Enfortumab Vedotin behandelten Patienten

	Monotherapie	In Kombination mit Pembrolizumab
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Anämie	Anämie
Nicht bekannt ¹	Neutropenie, febrile Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl	Neutropenie, febrile Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig		Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Hyperglykämie, verminderter Appetit	Hyperglykämie, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie	Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie
Häufig	Periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Parästhesie, Hypoästhesie, Gangstörung, muskuläre Schwäche	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	Neurotoxizität, Dysästhesie, Myasthenia gravis, Neuralgie, Peroneuslähmung, brennendes Gefühl auf der Haut
Augenerkrankungen		
Sehr häufig	Trockenes Auge	Trockenes Auge
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig		Pneumonitis/ILD ²
Häufig	Pneumonitis/ILD ²	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		

	Monotherapie	In Kombination mit Pembrolizumab
Sehr häufig	Alopezie, Pruritus, Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, trockene Haut	Alopezie, Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag, trockene Haut, makulöser Ausschlag
Häufig	Medikamentenausschlag, Exfoliation der Haut, Konjunktivitis, bullöse Dermatitis, Blasen, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Ekzem, Erythem, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Hautausschlag	Ausschlag, Exfoliation der Haut, Konjunktivitis, bullöse Dermatitis, Blasen, Stomatitis, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Ekzem, Erythem, erythematöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, blasiger Hautausschlag, Erythema multiforme, Dermatitis
Gelegentlich	Generalisierte exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, makulovesikuläre Hautreaktion, Dermatitis, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Intertrigo, Hautreizung, Stauungsdermatitis, Blutblase	Medikamentenausschlag, generalisierte exfoliative Dermatitis, exfoliativer Hautausschlag, Pemphigoid, Kontaktdermatitis, Intertrigo, Hautreizung, Stauungsdermatitis
Nicht bekannt ¹	Epidermolysis acuta toxica, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermalnekrose, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem	Epidermolysis acuta toxica, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermalnekrose, symmetrisches arzneimittelbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Häufig		Myositis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue	Fatigue
Häufig	Extravasat an der Infusionsstelle	Extravasat an der Infusionsstelle
Untersuchungen		
Sehr häufig	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigtes Gewicht	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigtes Gewicht
Häufig		Erhöhte Lipase
¹ Basierend auf weltweiten Erfahrungen nach der Markteinführung.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Insgesamt wurden 697 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg als Monotherapie getestet. Bei 16 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der

Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 681), waren insgesamt 24 (3,5 %) nach Beginn der Studie positiv.

Insgesamt wurden 490 Patienten auf eine Immunogenität gegenüber Enfortumab Vedotin nach Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab getestet. Bei 24 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Beginn der Studie positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper waren, und bei Patienten, die zu Beginn der Studie negativ waren (n = 466), waren insgesamt 14 (3 %) nach Beginn der Studie positiv. Die Inzidenz der therapiebedingten Anti-Enfortumab-Vedotin-Antikörperbildung war bei Beurteilung nach Verabreichung von Enfortumab Vedotin als Monotherapie und in Kombination mit Pembrolizumab konsistent.

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

Hautreaktionen

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

In klinischen Studien mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab traten bei 70 % (392) der 564 Patienten Hautreaktionen auf, und die Mehrheit dieser Hautreaktionen umfassten makulo-papulösen Ausschlag, makulösen Ausschlag und papulösen Ausschlag. Schwere (Grad 3 oder 4) Hautreaktionen traten bei 17 % (97) der Patienten auf (Grad 3: 16 %, Grad 4: 1 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von schweren Hautreaktionen betrug 1,7 Monate (Bereich: 0,1 bis 17,2 Monate). Von den Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten und für die Daten bezüglich einer Rückbildung vorlagen (n = 391), hatten 59 % eine vollständige Rückbildung, 30 % eine partielle Verbesserung und 10 % keine Verbesserung zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung. Von den 41 % der Patienten mit noch vorhandenen Hautreaktionen bei der letzten Beurteilung hatten 27 % Ereignisse des Grades ≥ 2 .

Pneumonitis/ILD

In klinischen Studien mit Enfortumab Vedotin als Monotherapie trat eine Pneumonitis/ILD bei 26 (3,3 %) der 793 mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei weniger als 1 % der Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) Pneumonitis/ILD auf (Grad 3: 0,5 %, Grad 4: 0,3 %). Pneumonitis/ILD führte bei 0,5 % der Patienten zum Absetzen von Enfortumab

Vedotin. Es traten keine Todesfälle im Zusammenhang mit Pneumonitis/ILD auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Pneumonitis/ILD jeden Grades betrug 2,7 Monate (Bereich: 0,6 bis 6,0 Monate), die mediane Dauer für Pneumonitis/ILD betrug 1,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 43,0 Monate). Von den 26 Patienten, bei denen eine Pneumonitis/ILD auftrat, kam es bei 8 (30,8 %) zu einer Rückbildung der Symptome.

In klinischen Studien mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab trat eine Pneumonitis/ILD bei 58 (10,3 %) der 564 Patienten auf. Bei 20 Patienten trat eine schwere (Grad 3 oder 4) Pneumonitis/ILD auf (Grad 3: 3,0 %, Grad 4: 0,5 %). Pneumonitis/ILD führte bei 2,1 % der Patienten zum Absetzen von Enfortumab Vedotin. Bei zwei Patienten trat ein tödliches Pneumonitis/ILD-Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Pneumonitis/ILD jeden Grades betrug 4 Monate (Bereich: 0,3 bis 26,2 Monate).

Hyperglykämie

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

Periphere Neuropathie

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

Augenerkrankungen

In klinischen Studien mit Enfortumab Vedotin als Monotherapie trat während der Behandlung mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg bei 30 % der Patienten trockenes Auge auf. Die Behandlung wurde aufgrund von trockenem Auge bei 1,5 % der Patienten unterbrochen und

bei 0,1 % der Patienten dauerhaft abgebrochen. Nur bei 3 Patienten (0,4 %) trat ein schweres trockenes Auge (Grad 3) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des trockenen Auges betrug 1,7 Monate (Bereich: 0 bis 30,6 Monate).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wurde bei 173 Patienten < 65 Jahren und 391 Patienten \geq 65 Jahren untersucht. Generell war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten im Alter von \geq 65 Jahren höher als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren, insbesondere bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (56,3 % bzw. 35,3 %) und Ereignissen des Grades \geq 3 (80,3 % bzw. 64,2 %), was in etwa den Beobachtungen mit der Vergleichschemotherapie entspricht.

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 in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem 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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

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 der Fachinformation).

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 107c 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.

Tabelle 3-39: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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

Tabelle 3-40: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeits-termine
Kategorie 1 - Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Keine	-	-	-	-
Kategorie 2 - Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine	-	-	-	-
Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Protokoll 7465-PV-002 Eine nichtinterventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Non-Interventional Post Authorization Safety Study, NI-PASS) zur Beurteilung der Wirksamkeit der Patientenkarte (laufend)	Bewertung des Verständnisses und des Bewusstseins der Patienten für den Inhalt der Patientenkarte in Bezug auf die Risiken von Hautreaktionen und die Verhaltensweisen der Patienten zur Risikominimierung.	Hautreaktionen	Einreichung des finalen Reports bei der EMA	Q4 2024
Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency.				

Tabelle 3-41: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hautreaktionen	<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 Adressierung des Risikos:</u> <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 	NI-PASS Studie der Kategorie 3 zur 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.

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Anzeichen einer schweren Hautreaktion sein, und die Patienten sollten beobachtet werden, wenn diese auftreten.</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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. o 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. o Enfortumab Vedotin soll bei bestätigtem SJS oder TEN, Grad 4 oder wiederkehrenden schweren Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden. <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und einem Behandlungsabbruch zu Enfortumab Vedotin sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 beschrieben. <p><u>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenkarte 	
<p>Hyperglykämie</p>	<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 Adressierung des Risikos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Glucosespiegel im Blut vor der Verabreichung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung bei 	<p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Patienten mit oder dem Risiko für Diabetes mellitus oder Hyperglykämie sind in der Fachinformation Abschnitt 4.4 beschrieben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit erhöhter Blutglucose > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl), sollte EV pausiert werden, bis der Glucosespiegel im Blut < 13,9 mmol/l beträgt. • Empfehlungen zur Behandlungsunterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung mit Enfortumab Vedotin sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.2 beschrieben. <p><u>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	
Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung	<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 Adressierung des Risikos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für eine Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung des Grades 2 ist Enfortumab Vedotin bis zum Grad ≤ 1 abzusetzen, anschließend ist die Behandlung mit der gleichen Dosis fortzusetzen oder eine Dosisreduktion um eine Dosisstufe zu erwägen. Bei Grad ≥ 3 der Pneumonitis/interstitiellen Lungenerkrankung muss Enfortumab Vedotin dauerhaft abgesetzt werden. <p><u>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <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™), dem Bewertungsbericht des Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Astellas. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: August. 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 09.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023589/padcevtm-20-mg-30-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
2. EMA. CHMP extension of indication variation assessment report. PADCEV. Stand: 25.07.2024. 2024.
3. Astellas. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN Version 3.1, Stand: Juli 2024. 2024.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11 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 3-42: 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
2	Überwachung	S.2; Abschnitt 4.4 „Die Patienten sollen beginnend mit dem ersten Zyklus und während der gesamten Behandlung auf Hautreaktionen überwacht werden.“	ja
3	Überwachung	S.2; Abschnitt 4.4 „ Überwachen Sie die Patienten auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Pneumonitis/ILD hinweisen können, wie z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate in radiologischen Untersuchungen.“	ja
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
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 (siehe Tabelle 1).“	ja
6	Überwachung	S.2; Abschnitt 4.4 „Die Patienten sollen auf Augenerkrankungen überwacht 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)
7	Information	S.2; Abschnitt 4.4 „Schwangere Frauen sollen über das mögliche Risiko für einen Fetus informiert werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).“	ja
8	Überwachung	S.2; Abschnitt 4.5 Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren erhalten (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) sollen engmaschiger auf Anzeichen für Toxizitäten überwacht werden.	ja
9	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
Abkürzungen: ADC: Antibody drug conjugate, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ILD: Interstitial lung disease, Interstitielle Lungenerkrankung; MMAE: Monomethyl-Auristatin E.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation von Enfortumab Vedotin (PADCEV) mit dem Stand vom April 2023 herangezogen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 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 2. Quartal 2024 mit dem Stand vom 02.07.2024 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. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: August. 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 09.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023589/padcevtm-20-mg-30-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.

2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2024. 2024. [Letzte Aktualisierung: Juli 2024. Abgerufen am: 09.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf.