

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Erdaftinib (Balversa®)*

Janssen-Cilag GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 19.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib basierend auf der Studie THOR .....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bzgl.	bezüglich
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology)
EQ-5D VAS	EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala
FACT-BI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
FGFR-3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision
ID	Identifikationsnummer
J&J	Johnson & Johnson
KI	Konfidenzintervall
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
mg	Milligramm
NA	nicht abschätzbar
OCT	Optische Kohärenztomographie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PD-1	Programmed Cell Death Receptor-1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand-1
PD-(L)1	Programmed Cell Death (Ligand)-1
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
RPED	Abhebung des retinalen Pigmentepithels (Retinal Pigment Epithelial Detachment)
RD	Risikodifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TOI	Trial Outcome Index
TUS-3	Urinary Bladder Cancer Symptoms Score
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
z. B.	Zum Beispiel

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Johnson & Johnson
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag International NV
<b>Anschrift:</b>	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Erdaftinib
<b>Handelsname:</b>	Balversa®
<b>ATC-Code:</b>	L01EN01
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	37597
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19209688 19209702 19209725 19209731 19209748
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C65, C66, C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9, C68.0, C68.1, C68.8, C68.9
<b>Alpha-ID</b>	I85475, I20339, I20177, I85688, I103485, I104520, I20179, I20190, I20176, I20178, I20340, I20220, I20221, I20341, I22609, I22610, I22613, I22611, I134928, I22612, I22614, I14598, I14597, I22423, I14599, I22425, I22424, I133628, I30262, I15091, I103444, I15093, I15092, I133629, I112192, I15360, I15359, I15361, I133630, I15411, I15410, I15412, I133631, I15288, I15290, I15289, I133632, I14841, I104521, I14842, I14845, I20678, I14846, I14847, I14843, I14844, I133633, I20686, I104522, I20685, I20690, I20689, I20688, I20687, I133634, I133924, I104386, I13890, I13898, I110214, I13891, I13895, I103445, I103446, I13892, I13893, I13899, I13894, I14333, I130486, I14331, I13896, I14332, I14334, I22890, I22763, I22762, I22753, I22759, I22754, I22760, I22761, I15482, I103907, I103905, I103904, I85033, I110559, I15484, I15483, I120197, I22909, I135143, I131554
Abkürzungen: ASK: Arzneistoffkatalog, ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Balversa als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor-3, FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	22. August 2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-1: Programmed Cell Death Receptor-1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; UC: Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</li> <li>• Vinflunin</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Enfortumab Vedotin</li> </ul> unter Berücksichtigung der Art der Vortherapie und der Cisplatin-Eignung.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Darstellung der durch J&J hergeleiteten zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und Stellenwerts der verfügbaren Therapien im Anwendungsgebiet. Ausführliche Herleitung siehe Modul 3.1.1 Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Johnson & Johnson (J&J) erachtet die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im letzten Beratungsgespräch benannte zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht sachgerecht, da die klinische Perspektive und der Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht adäquat berücksichtigt wurden.

Die klinische Perspektive soll bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft durch eine schriftliche Beteiligung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften berücksichtigt werden. Der G-BA führt sowohl im Beratungsgespräch als auch in der vorläufigen Niederschrift aus, dass dies im betreffenden Beratungsprozess nicht erfolgt ist. Aus Sicht von J&J besteht derzeit eine gravierende Diskrepanz zwischen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie und dem Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer erneuten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beurteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel unter Berücksichtigung der klinischen Perspektive, wozu aus Sicht von J&J eine erneute Konsultation der Fachgesellschaften zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im oben genannten Anwendungsgebiet initiiert werden sollte.

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

Im Hinblick auf das betreffende Anwendungsgebiet ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass eine spezielle Patientengruppe mit genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3) betrachtet wird, für die bislang nur begrenzte Evidenz vorliegt. Die pivotale Phase-III-Studie THOR liefert erstmals hochwertige Evidenz spezifisch für diese Patientengruppe. Keine der bisherigen Standardtherapien wurde explizit bei FGFR-positiven Patienten untersucht. Obgleich es keine Hinweise gibt, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen Standardtherapien bei FGFR-positiven Patienten sprechen, kann mangels vergleichender Evidenz keine Präferenz abgeleitet werden.

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

In der Zulassungsstudie zu Enfortumab Vedotin (EV-301) waren Patienten mit Veränderungen im FGFR nicht explizit ausgeschlossen, allerdings wurde keine Auswertung einer entsprechenden Subgruppe durchgeführt. Ausgehend von der generellen Häufigkeit von FGFR-Veränderungen in der Indikation des metastasierten Urothelkarzinoms ist anzunehmen, dass ungefähr ein Anteil von 15-20% der eingeschlossenen Patienten eine Veränderung des FGFR aufweist. Ob der Wirksamkeitsvorteil von Enfortumab Vedotin gegenüber den Chemotherapien Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel, welcher sich in der Gesamtpopulation zeigt, auch für diese

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Subgruppe gilt, bleibt unklar. Ein Hinweis auf einen möglichen Subgruppenunterschied zwischen Patienten mit und ohne FGFR-Veränderung liefert eine Subgruppenauswertung nach Lokalisation des Tumors. Tumore des oberen Harntraktes weisen häufiger eine Veränderung des FGFR auf als Tumore des unteren Harntraktes. In der Subgruppe des oberen Harntraktes zeigt sich kein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin gegenüber den anderen Chemotherapien. Der errechnete Effektschätzer für diese Patientenpopulation liegt zudem auch näher am Nulleffekt (HR 0,80; KI 0,57-1,20) als der Effektschätzer für Patienten mit Tumoren des unteren Harntraktes (HR 0,70; KI 0,56-0,88). Dies weist auf einen Einfluss des FGFR-Status auf das Ansprechen der Erkrankung auf Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapien hin und widerspricht einer generellen Übertragbarkeit des Vorteils von Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapien von der Gesamtpopulation auf die Subgruppe von Patienten mit FGFR-positiven Tumoren. Es ist daher nicht sachgerecht, Enfortumab Vedotin für die Patienten des betreffenden Anwendungsgebiets als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Dies spiegelt auch die in der Synopse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinzugezogene Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology, EAU) deutlich wider: Im Therapieschema wird hier zwischen Patienten mit oder ohne FGFR-Aberration in den späten Therapielinien unterschieden und für Patienten mit FGFR-Mutation werden nach platinhaltiger Therapie mit oder ohne PD-(L)-Inhibitor neben Erdafitinib Vinflunin oder Taxane als empfohlene Therapien genannt. Eine Empfehlung für Enfortumab Vedotin wird nur für die nicht auf FGFR-Mutation selektionierte Patientenpopulation ausgesprochen.

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bereits eine platinhaltige Therapie erhalten haben, trotz der Leitlinienempfehlungen entgegenstehen kann.

Entsprechend den Ausführungen zuvor ergibt sich aus Sicht von J&J zusammenfassend die zweckmäßige Vergleichstherapie wie in Tabelle 1-6 dargestellt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der Zusatznutzen von Erdafitinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die bestimmte genetische Veränderungen des FGFR3 aufweisen und die mindestens eine vorherige Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben, wird basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR abgeleitet.

In der zulassungsbedingenden Kohorte 1 der Phase 3 Studie THOR nahmen 15 der 266 Patienten, entsprechend 5,6%, an Studienzentren in Deutschland teil. In der supportiv für die Zulassung eingereichten Phase 2 Studie BLC2001 nahmen 11 der 212 Patienten, entsprechend 5,2% an Studienzentren in Deutschland teil. Damit ist mit im Mittel 5,5% Prüfungsteilnehmern an deutschen Studienzentren das Kriterium des Medizinforschungsgesetzes nach Einschätzung von J&J erfüllt (siehe Modul 3 Abschnitt 3.6).

### 1.5.1.1 Analysepopulation

Die Definition der Analysepopulation basiert auf der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Die nutzenbewertungsrelevante Analysepopulation umfasst nur platin-vorbehandelte Patienten, welche in der Studie in den Interventionsarm mit Erdafitinib randomisiert wurden oder im Kontrollarm Vinflunin erhalten haben. Patienten, welche keine platinhaltige Vorbehandlung erhalten haben und nicht cisplatingeeignet sind, werden in die Analysepopulation eingeschlossen unabhängig davon, ob sie im Kontrollarm Vinflunin oder Docetaxel erhalten haben. Patienten, die bislang noch keine platinbasierte Therapie erhalten haben und die für eine Therapie mit Cisplatin geeignet wären, werden aus der Analysepopulation ausgeschlossen. Zudem werden aus der Analysepopulation Patienten ausgeschlossen, die keine PD-(L)1-Vortherapie im inoperablen oder metastasierten Stadium erhalten haben, da diese nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib entsprechen.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Sofern auf Endpunktebene keine wesentlichen limitierenden Faktoren bestehen, ergibt sich unter

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigung des Evidenzlevels der Studie THOR und des als niedrig bewerteten Verzerrungspotenzials auf Studienebene eine hohe Ergebnissicherheit für den Vergleich von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich, dass maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

### 1.5.1.2 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom befinden sich in einer palliativen Therapiesituation mit schlechter Überlebensprognose. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt daher eines der zentralen Therapieziele dar.

In der Studie THOR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Endpunkt *Gesamtüberleben* zugunsten der Behandlung mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko zu versterben ist unter Erdafitinib um 37% reduziert (HR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0389). Die mediane Überlebenszeit unter Erdafitinib beträgt 11,57 Monate im Vergleich zu 7,72 Monaten unter Chemotherapie. Dies entspricht einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit unter Chemotherapie von ca. 49,2%. und bedeutet damit einen deutlichen Gewinn an Überlebenszeit für Patienten in dieser sehr späten, palliativen Situation.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR ergibt sich für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### 1.5.1.3 Morbidität

#### EQ-5D VAS

Die VAS des patientenberichteten generischen Fragebogens EQ-5D ist geeignet, um patientenrelevante Veränderungen des Gesundheitszustandes zu detektieren.

In der Studie THOR zeigt sich im Endpunkt *EQ-5D VAS* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erdafitinib und Chemotherapie.

#### PGI-S

Der PGI-S ist als patientenberichteter generischer Fragebogen geeignet, um den Schweregrad von Erkrankungssymptomen abzubilden.

In der Studie THOR zeigt sich im Endpunkt *PGI-S* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erdafitinib und Chemotherapie.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR ist für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Morbidität ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

### 1.5.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### FACT-BI

Beim FACT-BI handelt es sich um ein multidimensionales, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Der Fragebogen setzt sich aus einem generischen Teil (FACT-G) mit 4 Subskalen zum physischen Wohlbefinden, soziales/familienbezogenen Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionellem Wohlbefinden und einem krankheitsspezifischen Teil mit einer Subskala zu Blasenkarzinom-spezifischen Symptome zusammen. Die 3 Subskalen physisches und funktionelles Wohlbefinden und Blasenkarzinom-spezifische Symptome werden weiterhin in einem eigenem Summenscore (TOI) ausgewertet.

In der Studie THOR zeigt sich im Gesamtscore des Fragebogens FACT-BI ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie. Das Risiko eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über alle betrachteten Dimensionen zu erleiden ist unter Erdafitinib um 43% reduziert (HR=0,47 [0,24; 0,93]; p=0,0310). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung ist unter Erdafitinib nicht erreicht im Vergleich zu 4,90 Monaten unter Chemotherapie. Der statistisch signifikante Vorteil von Erdafitinib in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt sich auch bei Betrachtung des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G, HR=0,36 [0,19; 0,69]; p=0,0018) sowie der separaten Betrachtung des physischen und funktionellen Wohlbefindens in Kombination mit Blasenkarzinom-spezifischen Symptomen (TOI, HR=0,53 [0,29; 0,99]; p=0,0462).

Durch die fehlende Verblindung und die beobachteten Rücklaufquoten ist die Aussagekraft des Endpunktes *FACT-BI* beeinträchtigt und es kann maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Zudem ist das Ausmaß des Therapieeffektes aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht quantifizierbar.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR ergibt sich für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### 1.5.1.5 Verträglichkeit

#### Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie THOR zeigt sich für die Gesamtraten der Verträglichkeit unter Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie ein statistisch signifikantes, stark vermindertes Auftreten von jeglichen, schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241) sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,31 [0,18; 0,53]; p<0,0001). Auch jegliche unerwünschten Ereignisse (HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (HR=0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1382), werden unter einer Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie signifikant bzw. numerisch seltener beobachtet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Damit zeigt sich in allen Gesamtraten zur Verträglichkeit eine bessere Verträglichkeit für Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie.

Weitere Betrachtung der unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT zeigt sich für eine Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie Nachteile in einzelnen spezifischen SOC und PT. So zeigt sich unter Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie ein gehäuftes Auftreten von schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) unerwünschten Ereignissen innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (RD=22,1% [13,9%; 30,4%];  $p < 0,0001$ ) maßgeblich basierend auf den Effekten in den PT *Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom* und *Onycholyse*. Ein weiterer Nachteil in schweren unerwünschten Ereignissen zeigt sich im PT *Hyperphosphatämie* (RD=4% [0,1%, 7,9%];  $p = 0,0459$ ).

Diese Nebenwirkungen sind spezifische Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition und durch die langjährige klinische Erprobung des Wirkstoffes und durch die Erfahrungen im Härtefallprogramm bekannt. Beim Auftreten dieser Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Therapie möglich. Präventiv wird unter einer Therapie mit Erdafitinib der Serumphosphat Spiegel regelmäßig überprüft, um ggf. durch Dosismodifikationen und die Einnahme von Phosphatbindern zu intervenieren. Die Haut und Nägel bedürfen zusätzlich unterstützender Pflege während einer Therapie mit Erdafitinib.

Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich gleichzeitig auch deutliche Vorteile für Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie. So zeigt sich innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* unter Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie ein stark vermindertes Auftreten von schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , HR=0,26 [0,12; 0,55];  $p = 0,0004$ ) und von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,36 [0,16; 0,84];  $p = 0,0173$ ). Auch innerhalb der SOC *Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems* zeigt sich ein erheblicher Vorteil für Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie bei den schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , HR=0,13 [0,06; 0,32];  $p < 0,0001$ ) und den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (HR=0,06 [0,01; 0,30];  $p = 0,0007$ ).

Weitere erhebliche Vorteile in der Verträglichkeit von Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie zeigen sich durch stark vermindertes Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) innerhalb der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (HR=0,24 [0,09; 0,69];  $p = 0,0074$ ) und der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (HR=0,13 [0,02; 0,91];  $p = 0,0393$ ) sowie des PT *Neutropenie* (RD=-18% [-29,5%; 6,5%];  $p = 0,0021$ ).

Bei diesen schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte und typische Nebenwirkungen zytotoxischer Therapien, bei denen es mitunter zu fatalen Verläufen kommen kann. Diese potenziell tödlichen Nebenwirkungen kontraindizieren eine Folgetherapie mit anderen Zytostatika und stellen insbesondere eine Gefahr dar, wenn der Patient bereits aus der vorigen Therapielinie durch chemotherapeutische Nebenwirkungen belastet ist. Zudem ist eine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion bei den klassischen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapeutika aufgrund der einmaligen Verabreichung pro Behandlungszyklus in der Praxis nur zeitverzögert umsetzbar.

Der hier gezeigte Unterschied im Sicherheitsprofil von Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie lässt sich darauf zurückführen, dass es im Gegensatz zur systemischen Chemotherapie unter einer oralen zielgerichteten Therapie mit Erdafitinib zu keiner ausgeprägten Knochenmarksuppression kommt. Für Ärzte und Patienten ist es daher auch aufgrund der verschiedenen Nebenwirkungsspektren absolut kritisch, eine Auswahl an Arzneimitteln mit unterschiedlichen Wirkstrategien für eine patientenindividuelle Entscheidung zur Verfügung zu haben.

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zeigen sich die bekannten und in der Analyse der Verträglichkeit auf SOC und PT-Ebene bereits beschriebenen Nachteile für Erdafitinib bei Augen-, Haut und Nageltoxizitäten, Mundtrockenheit und Hyperphosphatämie. Wie beschrieben, handelt es sich bei diesen um charakteristische Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition.

Insbesondere eine Aufklärung über das Potenzial für okuläre Toxizitäten zusammen mit einer ophthalmologische Grunduntersuchung (Visus, Funduskopie, OCT) wird daher vor Beginn einer Behandlung mit FGFR-Inhibitoren für alle Patienten empfohlen. Weiterhin sollten in den ersten Monaten monatliche Kontrollen durchgeführt werden. Okuläre Toxizitäten können dann durch Dosismodifikation aktiv behandelt werden, mit dem Ziel, die Therapietreue und damit den Nutzen der Therapie zu erhalten. Obwohl einige schwerwiegende okuläre Toxizitäten einen Abbruch der FGFR-Inhibitor-Behandlung erfordern (z. B. eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelial detachment, RPED) Grad 4), können andere (z. B. subretinale Flüssigkeitsansammlung) in der Regel durch eine Dosisunterbrechung oder -reduktion behoben werden. Präventativ gibt es zudem die Möglichkeit bei einem zu stark erhöhten Serumphosphatspiegel ggf. durch die zusätzliche Einnahme von Phosphatbindern die Therapie proaktiv zu kontrollieren. Entsprechend sollte der Patient auch bzgl. der möglichen Haut und Nageltoxizität aufgeklärt werden, so dass auch hier präventativ und bei Bedarf sehr frühzeitig proaktiv entgegengewirkt werden kann.

Daten aus der Studie THOR zeigen jedoch, dass diese charakteristischen Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition nur in den wenigsten Fällen zu schweren Einschränkungen für die Patienten führt. Beispielsweise führte eine Augentoxizität lediglich in 2 Fällen zum Therapieabbruch, Haut und Nagelveränderungen lediglich in 4 bzw. in 1 Fall.

*Fazit zur Nutzenkategorie Verträglichkeit*

Insgesamt zeigt Erdafitinib ein verbessertes Sicherheitsprofil. Dies ist besonders im Vergleich der Gesamtraten der Verträglichkeit erkennbar und dabei insbesondere durch die erhebliche Reduktion von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen klinisch und patientenrelevant. Für schwere Nebenwirkungen zeigen sich die Vorteile für Erdafitinib innerhalb der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Blutes und des*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*lymphatischen Systems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.* Nachteile für Erdafitinib zeigen sich in den spezifischen Nebenwirkungen der FGFR-Inhibition, welche in den AESI zur Augen-, Haut- und Nageltoxizität gesondert ausgewertet wurden und sich z. B. im PT *Hyperphosphatämie* sowie innerhalb der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, maßgeblich basierend auf den Effekten in den PT *Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom* und *Onycholyse*, widerspiegeln.

Insgesamt überwiegen im Hinblick auf die Verträglichkeit von Erdafitinib die Vorteile die Nachteile deutlich. Somit ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der Studie THOR für Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### 1.5.1.6 Subgruppenanalysen

Statistisch signifikante Interaktionen treten bei verschiedenen Endpunkten vereinzelt auf. Es ist kein eindeutiges Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich in der Subgruppe zur *Lokalisation des Primärtumors* ein quantitativer Unterschied im Therapieeffekt. Patienten mit Tumoren des oberen Harntrakts scheinen verstärkt durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von Erdafitinib im Vergleich zur Chemotherapie zu profitieren. Ein positiver Therapieeffekt von Erdafitinib zeigt sich jedoch auch für Patienten mit Tumoren des unteren Harntrakts. Interessanterweise scheinen Tumore des oberen Harntrakts vermehrt vom FGFR-Signalweg für das schnelle Tumorwachstum abhängig zu sein und gelten zudem als besonders schwierig zu behandeln. Dieses Ergebnis unterstützt daher die These, dass je stärker der Tumor von aberrant aktivierten FGFR abhängig ist, desto effektiver wirkt Erdafitinib. Da dies jedoch als eine singuläre quantitative Interaktion erscheint und keine Interaktion für das Merkmal *Tumorlokalisation* für die anderen Vorteile in den Kategorien *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erkennbar ist, wird der Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor, <b>die nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind oder diese bereits erhalten haben.</b>	ja
	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor, <b>die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben.</b>	nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1

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

### 1.5.1.7 Gesamtschau

Bei einem Vergleich von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich deutliche Vorteile für Erdafitinib in den Nutzenkategorien Mortalität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. So zeigt sich unter einer Therapie mit Erdafitinib im Vergleich zu Chemotherapie ein um 4 Monate verlängertes Gesamtüberleben. Dies entspricht einem Zugewinn an Lebenszeit um ca. 50% im Vergleich zu Chemotherapie und bedeutet damit wichtige zusätzliche Lebenszeit in einer sehr späten palliativen Therapiesituation am Lebensende. Dieser Gewinn an Lebenszeit geht zudem mit einer deutlich verbesserten Verträglichkeit der Therapie einher. In allen Kategorien der UE-Gesamtraten erlitten die Patienten weniger UE. Insbesondere traten weniger schwere und schwerwiegende UE unter einer Erdafitinibtherapie im Vergleich zu den gängigen Chemotherapien auf.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich basierend auf einer deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitiger Verhinderung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-8 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Endpunktebene für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz der Studie THOR zusammen.

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib basierend auf der Studie THOR

<b>Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR</b>
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
Mortalität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<i>Gesamtüberleben</i>
11,57 vs. 7,72 Monate HR=0,63 [0,40; 0,98]; p=0,0389
Morbidität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Kein Beleg für einen Zusatznutzen</b>
<i>EQ-5D VAS</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
<i>PGI-S</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.
<i>TUSD-3</i>
Es liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus den zeitadjustierten Analysen vor.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR</b>
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>
<i>FACT-BI</i>
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-BI TOI Score</i> 9,43 vs. 4,20 Monate HR=0,53 [0,29; 0,99]; p=0,0462
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-G Total Score</i> NA vs. 4,17 Monate HR=0,36 [0,19; 0,69]; p=0,0018
<i>Erstmalige Verschlechterung FACT-BI Total Score</i> NA vs. 4,90 Monate HR=0,47 [0,24; 0,93]; p=0,0310
Verträglichkeit Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: <b>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)</i>
0,33 vs. 0,13 Monate HR=0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0241
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i>
3,35 vs. 0,69 Monate HR=0,40 [0,26; 0,60]; p<0,0001
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>
13,41 vs. 1,54 Monate HR=0,31 [0,18; 0,53]; p<0,0001
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i>
NA vs. NA Monate HR=0,52 [0,22; 1,24]; p=0,1382

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR</b>
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>
<i>Zentrale seröse Retinopathie</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 21 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>Augentoxizität</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 10,05 vs. NA Monate HR=19,09 [2,61; 139,64]; p=0,0037
<i>Nageltoxizität</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 2,79 vs. NA Monate HR=20,85 [4,97; 87,43]; p<0,0001
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 14 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>Mundtrockenheit</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR=7,87 [1,89; 32,76]; p=0,0046
<i>Hauttoxizität</i>
<i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 3,98 vs. NA Monate HR=4,10 [1,72; 9,78]; p=0,0015
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 14 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR</b>
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<p><i>Hyperphosphatämie</i></p> <p><i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> 96 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<i>Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i>
<p><i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 24 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>PT Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 12 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>PT Onycholyse</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>
<p><i>PT Hyperphosphatämie</i></p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 7 vs. 0 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ergebnisse zu den patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkten in der Studie THOR</b>
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert, Erdafitinib vs. Chemotherapie, 1. Datenschnitt (15. Januar 2023)
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 20,57 vs. 9,36 Monate HR=0,26 [0,12; 0,55]; p=0,0004
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> 20,57 vs. NA Monate HR=0,36 [0,16; 0,84]; p=0,0173
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems</i>
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> NA vs. NA Monate HR=0,13 [0,06; 0,32]; p<0,0001
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> NA vs. NA Monate HR=0,06 [0,01; 0,30]; p=0,0007
<i>PT Neutropenie</i>
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 0 vs.8 Ereignisse HR kann nicht berechnet werden.
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> NA vs. NA Monate HR=0,24 [0,09; 0,69]; p=0,0074
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i> 36,47 vs. NA Monate HR=0,13 [0,02; 0,91]; p=0,0393
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQoL 5 Dimensions visuelle Analogskala; FACT-BI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); TOI: Trial Outcome Index; TUSD-3: Urinary Bladder Cancer Symptoms Score

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

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

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

Erdaftinib ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Urothelkarzinomen der oberen Harnwege, konnte keine der verfügbaren Therapien bislang eine hinreichende Wirksamkeit zeigen.

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

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

Hervorzuheben ist weiterhin die auffallend gute Wirksamkeit in der Subgruppe der Patienten mit Urothelkarzinomen der oberen Harnwege. Diese Patientengruppe zeichnet sich historisch durch eine sehr schlechte Ansprechrate und ein stark vermindertes medianes Überleben aus. Eine FGFR-Inhibition im Vergleich zu einer klassischen Monochemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel erreicht hier einen deutlichen Vorteil für die Patienten sowohl in Ansprechrate als auch in der Verlängerung des Überlebens.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor	174-202

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor	Patienten, die nicht für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind oder diese bereits erhalten haben.	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	167-185
		Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet sind und diese noch nicht erhalten haben	Zusatznutzen nicht belegt	8-16

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3); PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor	162.274,83 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3);  
PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor	Docetaxel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor	9.932,62 €
		Paclitaxel		18.494,98 €
		Vinflunin		81.701,53 €
		Enfortumab Vedotin		112.200,66 €
		Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin		12.513,25 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  Abkürzungen: FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor-3);  PD-(L)1: Programmed Cell Death (Ligand)-1</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß Fachinformation. Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Balversa® 3 mg/4 mg/5 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation (Stand: August 2024) entnommen.

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

### Art der Anwendung

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

### Empfohlene Kontrollen

Vor der Einnahme von Balversa muss das Vorliegen einer oder mehrerer bestimmter genetischer FGFR3-Veränderungen mit einem validierten Test nachgewiesen worden sein.

Vor Beginn der Behandlung mit Balversa und während der Behandlung sind augenärztliche Untersuchung einschließlich Amsler-Gitter-Test durchzuführen. Während der gesamten Behandlung sind die Patienten auf eine Hyperphosphatämie und Hypophosphatämie, Nagel-Haut- und Schleimhauttoxizitäten zu überwachen.

Die Kontrollen vor Beginn und während der Therapie sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation beschrieben ebenso wie das Therapiemanagement bei möglichen Nebenwirkungen. Hierzu zählen u.a. Dosisanpassungen basierend auf Serumphosphatkonzentrationen, Empfehlungen für die Behandlung von Augenerkrankungen, Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen an Nägeln, Haut und Schleimhäuten.

### Risk-Management-Plan (RMP)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Der Risikomanagementplan von Balversa® 3 mg/4 mg/5 mg Filmtabletten geht auf folgende Risiken näher ein:

*Wichtige identifizierte Risiken:*

- Zentrale seröse Retinopathie
- Hyperphosphatämie

*Wichtige potenzielle Risiken:*

- Reproduktions- und Entwicklungstoxizität
- Mögliche Toxizität des Arzneimittels aufgrund der Akkumulation von P-Glykoprotein Substraten
- QT-Verlängerung