

Erdafitinib (Urothelkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-01

Version: 1.0

Stand: 27.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1965

DOI: 10.60584/A25-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Erdafitinib (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.01.2025

Interne Projektnummer

A25-01

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-01>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Erdafitinib (Urothelkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-01>.

Schlagwörter

Erdafitinib, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT03390504

Keywords

Erdafitinib, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT03390504

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Alfred Marenbach.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Dorothee Ehlert
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Mandy Kromp
- Katrin Nink
- Regine Potthast
- Felix Schwarz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Erdafitinib als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erdafitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.13
I 3.2 Keine geeigneten Daten zum Vergleich von Erdafitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie	I.14
I 3.3 Vom pU vorgelegte Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.....	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.18
I 6 Literatur.....	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.21
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie	I.22
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.26

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erdafitinib.....	I.5
Tabelle 3: Erdafitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erdafitinib.....	I.10
Tabelle 5: Erdafitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erdafitinib vs. Chemotherapie.....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention (Kohorte 1) – RCT, direkter Vergleich: Erdafitinib vs. Chemotherapie	I.25

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
ESMO	European Society for Medical Oncology
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Erdafitinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2025 übermittelt.

Fragestellung

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erdafitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1 - oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium		
A1	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
A2	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin^{c, d} oder ▪ Docetaxel^{c, d} oder ▪ Paclitaxel^{c, d}
B	und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung	Enfortumab Vedotin
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Gemäß G-BA kann der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. In den aktuellen Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, für welche eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Der Wirkstoff Vinflunin ist zugelassen nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind im benannten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel für die Patientengruppe A2) eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientengruppe A2) im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht. Er benennt stattdessen als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der Art der Vortherapie und der Eignung für eine cisplatinbasierte Therapie, unter der Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel und Enfortumab Vedotin. Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz: Studie THOR

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie mit 2 Kohorten zum Vergleich von Erdafitinib mit einer Chemotherapie (Vinflunin oder Docetaxel) (Kohorte 1) bzw. Pembrolizumab (Kohorte 2). In Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die 1 oder 2 vorherige systemische Therapien – darunter mindestens 1 Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor – erhalten haben. Kohorte 2 untersuchte Patientinnen und Patienten, deren vorherige systemische Therapie keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor umfasste (Kohorte 2). Kohorte 2 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie aufgrund der fehlenden PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Vorbehandlung nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib umfasst ist. Kohorte 2 wird daher im Folgenden nicht näher beschrieben.

Die Patientenpopulation der Kohorte 1 der Studie THOR umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem oder inoperablem Urothelkarzinom und bestimmten FGFR-Veränderungen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 und eine Krankheitsprogression nach 1 oder 2 vorherigen Therapien aufweisen, davon mindestens 1 vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Die Therapie mit dem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor konnte neo-adjuvant, adjuvant oder im metastasierten Stadium erfolgt sein.

Insgesamt wurden 266 Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 im Verhältnis 1:1 auf die 2 Behandlungsarme Erdafitinib (N = 136) oder Chemotherapie (N = 130) randomisiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre

Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Keine geeigneten Daten zum Vergleich von Erdafitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Für die Patientinnen und Patienten aus der Studie THOR, die den Fragestellungen A1 und B entsprechen, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Erdafitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor, da eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (Fragestellung A1) bzw. eine Therapie mit Enfortumab Vedotin (Fragestellung B) in der Studie THOR als Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung standen.

Die im Vergleichsarm der Studie THOR eingesetzten Wirkstoffe Vinflunin und Docetaxel stellen neben Paclitaxel die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation der Fragestellung A2 dar. Es ist jedoch unklar, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten der Studie THOR von Fragestellung A2 umfasst sind.

Vom pU vorgelegte Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant

Der pU sieht ebenfalls nicht alle Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 der Studie THOR als für die Nutzenbewertung geeignet an. Mit dem Ziel eine für die Nutzenbewertung relevante Population zu bilden, legt der pU im Dossier Daten für eine Teilpopulation vor, die er als „Analysepopulation“ bezeichnet. Zur Bildung dieser Population schließt der pU 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 79 im Vergleichsarm unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien aus der Kohorte 1 aus:

- 1) Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor nicht im inoperablen oder metastasierten (sondern im neoadjuvanten oder adjuvanten) Stadium erhalten hatten, da diese vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib nicht umfasst sind
- 2) Patientinnen und Patienten, die zuvor keine platinbasierte Therapie erhalten haben und für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet wäre
- 3) aus der Vergleichsgruppe: Patientinnen und Patienten mit vorheriger platinhaltiger Therapie, die in der Studie THOR Docetaxel erhalten haben. Der pU begründet dies mit der im Gegensatz zu Vinflunin fehlenden Zulassung von Docetaxel nach vorheriger platinhaltiger Therapie.

Insgesamt betrachtet der pU von den 136 vs. 130 Patientinnen und Patienten (Erdafitinib vs. Chemotherapie) der Kohorte 1 somit 121 vs. 51 Patientinnen und Patienten. Das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation ist nicht sachgerecht. Der pU schließt durch die Anwendung des Kriteriums 3) nur in der Vergleichsgruppe Patientinnen und Patienten für die Bildung der Analysepopulation aus. Dadurch ist die durch die Randomisierung angestrebte

Strukturgleichheit der zu vergleichenden Studienarme gebrochen. Insgesamt wurden von der Auswertung etwa 5-mal so viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wie im Interventionsarm ausgeschlossen. Unabhängig davon, dass das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation inadäquat war, bildet die Analysepopulation keine der in den 3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung definierten Patientenpopulationen ab.

Bewertung der vorgelegten Evidenz

In der vom pU identifizierten und zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie THOR entspricht die Behandlung der Patientinnen und Patienten zu weiten Teilen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der genaue Anteil von Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden, kann anhand der vorgelegten Daten nicht bestimmt werden. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation nicht sachgerecht. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten zur Studie THOR daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Erdafitinib.

Tabelle 3: Erdafitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1 - oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium			
A1	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin^{c, d} oder ▪ Docetaxel^{c, d} oder ▪ Paclitaxel^{c, d} 	Zusatznutzen nicht belegt
B	und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung	Enfortumab Vedotin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen. c. Gemäß G-BA kann der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. d. In den aktuellen Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, für welche eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Der Wirkstoff Vinflunin ist zugelassen nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind im benannten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel für die Patientengruppe A2) eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientengruppe A2) im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Erdafitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3), die zuvor mindestens 1 Therapielinie mit einem Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)- oder Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten hatten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Erdafitinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1 - oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium		
A1	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
A2	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin^{c, d} oder ▪ Docetaxel^{c, d} oder ▪ Paclitaxel^{c, d}
B	und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung	Enfortumab Vedotin
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Gemäß G-BA kann der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. In den aktuellen Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, für welche eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Der Wirkstoff Vinflunin ist zugelassen nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind im benannten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel für die Patientengruppe A2) eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientengruppe A2) im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht. Er benennt stattdessen als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, der Art der Vortherapie und der Eignung für eine cisplatinbasierte Therapie, unter der Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, Vinflunin, Docetaxel, Paclitaxel und Enfortumab Vedotin. Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Der pU stimmt dem G-BA zwar zu, dass die Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Art der Vortherapie und der Eignung für eine cisplatinbasierte Therapie zu bestimmen sei, leitet daraus aber keine Notwendigkeit für die Definition distinkter Teilpopulationen ab. Er weist außerdem darauf hin, dass keine der bisherigen Standardtherapien explizit bei FGFR-positiven Patientinnen und Patienten untersucht wurde und daher keine Präferenz für eine bestimmte Therapie abgeleitet werden könne. Der pU kritisiert darüber hinaus, dass Enfortumab Vedotin als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, die neben einem PD-1- / PD-L1-Inhibitor bereits eine platinhaltige Therapie erhalten haben, festgelegt wurde. Mit Verweis auf die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology, EAU) von 2024 [2] führt der pU an, dass für Patientinnen und Patienten mit FGFR-Mutation nach platinhaltiger Therapie mit oder ohne PD-1- / PD-L1-Inhibitor neben Erdafitinib Vinflunin oder Taxane als empfohlene Therapien genannt werden. Eine Empfehlung für Enfortumab Vedotin werde in der genannten Leitlinie nur für die nicht auf FGFR-Mutation selektionierte Patientenpopulation ausgesprochen.

Entgegen der Einschätzung des pU teilt der G-BA das Anwendungsgebiet in distinkte Teilpopulationen auf und legt für diese verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien fest. Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms beinhalten Therapieempfehlungen je nach Vorbehandlung und Eignung für platinbasierte Chemotherapien [2-7]. Dies ist in den vom G-BA festgelegten Patientengruppen abgebildet.

Als Vergleichstherapie kommen bevorzugt Arzneimittelanwendungen infrage, für die – neben weiteren Kriterien – der Zusatznutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde. Im Verfahren zu Enfortumab Vedotin [8] wurde vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel jeweils als Monotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1- Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, festgestellt. Darüber hinaus empfehlen die aktuellen

Leitlinien Enfortumab Vedotin als die Therapie mit dem stärksten Empfehlungsgrad bzw. mit der qualitativ besten zugrundeliegenden Evidenz unabhängig vom FGFR-Mutationsstatus für Patientinnen und Patienten, die vorher bereits eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor bekommen haben [2,4].

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Erdafitinib (Stand zum 07.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Erdafitinib (letzte Suche am 02.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Erdafitinib (letzte Suche am 07.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Erdafitinib (letzte Suche am 07.11.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Erdafitinib (letzte Suche am 16.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert die Studie 42756493BLC3001 (nachfolgend Studie THOR genannt) [9-11] zum direkten Vergleich von Erdafitinib gegenüber einer Chemotherapie (Vinflunin oder Docetaxel; Kohorte 1) bzw. Pembrolizumab (Kohorte 2). Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie THOR sind allerdings nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Im Folgenden wird zunächst die Studie THOR beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Zur Charakterisierung der vom pU vorgelegten und nachfolgend beschriebenen Studie THOR siehe auch Tabelle 6 und Tabelle 7 in I Anhang B.

Studie THOR

Bei der Studie THOR handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie mit 2 Kohorten zum Vergleich von Erdafitinib mit einer Chemotherapie (Vinflunin oder Docetaxel) (Kohorte 1) bzw. Pembrolizumab (Kohorte 2). In Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die 1 oder 2 vorherige systemische Therapien – darunter mindestens 1 Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor – erhalten haben. Kohorte 2 untersuchte Patientinnen und Patienten, deren vorherige systemische Therapie keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor umfasste (Kohorte 2). Kohorte 2 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da sie aufgrund der fehlenden PD-1- oder PD-L1-Inhibitor-Vorbehandlung nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib umfasst ist. Kohorte 2 wird daher im Folgenden nicht näher beschrieben.

Die Patientenpopulation der Kohorte 1 der Studie THOR umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem oder inoperablem Urothelkarzinom und bestimmten FGFR-Veränderungen (siehe Tabelle 6). Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 und eine Krankheitsprogression nach 1 oder 2 vorherigen Therapien aufweisen, davon mindestens 1 vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Die Therapie mit dem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor konnte neo-adjuvant, adjuvant oder im metastasierten Stadium erfolgt sein.

Insgesamt wurden 266 Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 im Verhältnis 1:1 auf die 2 Behandlungsarme Erdafitinib (N = 136) und Chemotherapie (N = 130) randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt), ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) und Erkrankungsverteilung (Vorhandensein vs. Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen in Lunge, Leber oder Knochen).

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation [12]. Für die Wirkstoffe Vinflunin und Docetaxel, die vom G-BA neben Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation A2 festgelegt wurden, ist anzumerken, dass es sich bei beiden Wirkstoffen um eine zulassungsübergreifende Anwendung für die Patientengruppe A2 handelt (siehe Tabelle 4). So ist Docetaxel im Anwendungsgebiet generell nicht zugelassen und Vinflunin ist bei dieser Patientengruppe nur nach Versagen einer platinhaltigen Therapie zugelassen. Davon unbenommen entsprechen die in der Studie THOR eingesetzten Dosierungsschemata beider Wirkstoffe weitgehend den Vorgaben in den zugelassenen Anwendungsgebieten dieser Wirkstoffe [13,14].

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassten gemäß den Angaben in Modul 4 A Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

I 3.2 Keine geeigneten Daten zum Vergleich von Erdafitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Für die Patientinnen und Patienten aus der Studie THOR, die den Fragestellungen A1 und B (siehe Tabelle 4) entsprechen, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Erdafitinib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor, da eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (Fragestellung A1) bzw. eine Therapie mit Enfortumab Vedotin (Fragestellung B) in der Studie THOR als Behandlungsoptionen nicht zur Verfügung standen.

Die im Vergleichsarm der Studie THOR eingesetzten Wirkstoffe Vinflunin und Docetaxel stellen neben Paclitaxel die zweckmäßige Vergleichstherapie einzig für die Patientenpopulation der Fragestellung A2 dar (mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor vorbehandelte Patientinnen und

Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist). Es ist jedoch unklar, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten der Studie THOR von Fragestellung A2 umfasst sind. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Etwa 88 % der Patientinnen und Patienten in der Kohorte 1 der Studie THOR erhielten neben einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor auch eine vorherige platinhaltige Chemotherapie. Für sie wäre Enfortumab Vedotin als bevorzugte Behandlungsoption angezeigt gewesen. Die restlichen 12 % der Patientinnen und Patienten, 14 bzw. 19 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm, bekamen keine vorherige platinbasierte Therapie. Für wie viele dieser 14 bzw. 19 Patientinnen und Patienten allerdings eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist (siehe Fragestellung A2), geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. Übergreifend ist zudem anzumerken, dass für die Kohorte 1 und entsprechend auch für die kleine Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne vorherige platinbasierte Therapie unklar ist, wie hoch die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist, die die vorherige Behandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor nicht im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium, sondern neo-adjuvant oder adjuvant erhielten (siehe Studienbeschreibung in Abschnitt I 3.1) und damit nicht von der Zulassung umfasst wären.

I 3.3 Vom pU vorgelegte Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant

Der pU sieht ebenfalls nicht alle Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 der Studie THOR als für die Nutzenbewertung geeignet an. Mit dem Ziel eine für die Nutzenbewertung relevante Population zu bilden, legt der pU im Dossier Daten für eine Teilpopulation vor, die er als „Analysepopulation“ bezeichnet. Zur Bildung dieser Population schließt der pU 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 79 im Vergleichsarm unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien aus der Kohorte 1 aus:

- 1) Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor nicht im inoperablen oder metastasierten (sondern im neoadjuvanten oder adjuvanten) Stadium erhalten hatten, da diese vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Erdafitinib nicht umfasst sind
- 2) Patientinnen und Patienten, die zuvor keine platinbasierte Therapie erhalten haben und für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet wäre
- 3) aus der Vergleichsgruppe: Patientinnen und Patienten mit vorheriger platinhaltiger Therapie, die in der Studie THOR Docetaxel erhalten haben. Der pU begründet dies mit der im Gegensatz zu Vinflunin fehlenden Zulassung von Docetaxel nach vorheriger platinhaltiger Therapie.

Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten gemäß der jeweiligen Begründung aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Insgesamt betrachtet der pU von den

136 vs. 130 Patientinnen und Patienten (Erdafitinib vs. Chemotherapie) der Kohorte 1 somit 121 vs. 51 Patientinnen und Patienten.

Das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation ist nicht sachgerecht. Der pU schließt durch die Anwendung des Kriteriums 3) nur in der Vergleichsgruppe Patientinnen und Patienten für die Bildung der Analysepopulation aus. Dadurch ist die durch die Randomisierung angestrebte Strukturgleichheit der zu vergleichenden Studienarme gebrochen. Insgesamt wurden von der Auswertung etwa 5-mal so viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wie im Interventionsarm ausgeschlossen. Unabhängig davon, dass das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation inadäquat war, bildet die Analysepopulation keine der in den 3 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung definierten Patientenpopulationen ab. Die vorgelegte Analysepopulation umfasst dabei ähnlich wie die Gesamtpopulation der Kohorte 1 (siehe Abschnitt I.3.2) größtenteils Patientinnen und Patienten, für die im Vergleichsarm Enfortumab Vedotin die gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie angezeigte Therapieoption gewesen wäre.

Bewertung der vorgelegten Evidenz

Wie oben beschrieben folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. In der von ihm identifizierten und zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie THOR entspricht die Behandlung der Patientinnen und Patienten zu weiten Teilen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der genaue Anteil von Patientinnen und Patienten, die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden, kann anhand der vorgelegten Daten nicht bestimmt werden. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU zur Bildung der Analysepopulation nicht sachgerecht. Insgesamt sind für alle 3 Fragestellungen die vom pU vorgelegten Daten zur Studie THOR daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Erdafitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbarem oder metastasierten Stadium erhalten haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich für alle Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Erdafitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Erdafitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Erdafitinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1 - oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium			
A1	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt
A2	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin^{c, d} oder ▪ Docetaxel^{c, d} oder ▪ Paclitaxel^{c, d} 	Zusatznutzen nicht belegt
B	und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung	Enfortumab Vedotin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen, Abweichungen gesondert zu begründen.</p> <p>c. Gemäß G-BA kann der Zusatznutzen gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. In den aktuellen Leitlinien werden für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, für welche eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist, nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor die Wirkstoffe Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen. Der Wirkstoff Vinflunin ist zugelassen nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirkstoffe Paclitaxel und Docetaxel sind im benannten Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Vinflunin, Paclitaxel und Docetaxel für die Patientengruppe A2) eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die Patientengruppe A2) im benannten Anwendungsgebiet ist die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es gemäß G-BA sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser sieht bezogen auf die im Dossier vorgelegte Analysepopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Erdafitinib.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European Association of Urology. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
3. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 244-258. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>.
4. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2024; 35(6): 485-490. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.001>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms - Langversion 2.0 [online]. 2020 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
6. de Wit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C et al. Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
7. European Association of Urology. EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Urinary-Tract-Urothelial-Carcinoma-2024.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor) [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/836/>.

9. Janssen Research & Development. A Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Participants With Advanced Urothelial Cancer and Selected Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Aberrations (THOR) [online]. 2025 [Zugriff: 28.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03390504>.
10. Loriot Y, Matsubara N, Park SH et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2023; 389(21): 1961-1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308849>.
11. Janssen Research & Development. A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations; Clinical Study Report - Cohort 1 [unveröffentlicht]. 2023.
12. Johnson&Johnson. Balversa 3 mg/-4 mg/-5 mg Filmtabletten [online]. 01.2025 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Pierre Fabre Medicament. Javlor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2024 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Sanofi Winthrop Industrie. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 11.2023 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
erdafitinib OR JNJ-42756493 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
erdafitinib* OR (JNJ 42756493) OR JNJ42756493 OR JNJ-42756493

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
erdafitinib, JNJ42756493, JNJ-42756493 [Contain any of these terms]

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erdafitinib vs. Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
THOR	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit fortgeschrittenem metastasiertem oder inoperablem Urothelkarzinom und bestimmten FGFR-Veränderungen ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte 1: mit Krankheitsprogression nach 1 oder 2 vorherigen Therapien, davon mindestens 1 vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor^c ▪ Kohorte 2: mit Krankheitsprogression nach 1 vorherigen systemischen Therapie, die keinen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor enthält ▪ ECOG-PS Grad 0,1 oder 2 	Kohorte 1: Erdafitinib (N = 136) Chemotherapie ^d (N = 130) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Erdafitinib (n = 121) Chemotherapie ^d (n = 51) Kohorte 2 ^f : Erdafitinib (N = 175) Pembrolizumab (N = 176)	Screening: bis zu 30 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, intolerable Toxizität, Rücknahme der Einwilligung, Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes, Ende der Datenerhebung ^g Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung, Ende der Datenerhebung ^g	nur für Kohorte 1 dargestellt: 121 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 08/2018–laufend Datenschnitte: 15.01.2023 (Interimsanalyse) ^h 15.04.2024 (Ende der Datenerhebung) ⁱ	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erdafitinib vs. Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der Tumor der für die Studie in Frage kommenden Patientinnen und Patienten musste mindestens eine der folgenden FGFR-Translokationen aufweisen: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 oder eine der folgenden FGFR3-Genmutationen: R248C, S249C, G370C, Y373C.</p> <p>c. Die vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD L1-Inhibitor kann neo-adjuvant, adjuvant oder in bereits metastasierter Therapielinie als Erstlinien- oder Erhaltungstherapie wie folgt erfolgt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ zusammen mit einer Chemotherapie oder als Erhaltungstherapie ▫ zusammen mit einer Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium der Erkrankung ▫ bei oberflächlichem Krebs (frühes Erkrankungsstadium / nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom) oder neoadjuvant oder adjuvant; Sollten die Patientinnen und Patienten kein Rezidiv innerhalb eines Jahres nach Erhalt der letzten Dosis der PD-1- oder PD L1-Inhibitor-Therapie erlitten haben, gilt dies nicht als systemische Vortherapie. Diese Patienten sind dennoch ausschließlich für Kohorte 1 geeignet. <p>d. Vinflunin oder Docetaxel</p> <p>e. Zur Bildung dieser Population schließt der pU Patientinnen und Patienten unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien aus der Kohorte 1 aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor nicht im inoperablen oder metastasierten (sondern im neoadjuvanten oder adjuvanten) Stadium erhalten hatten ▫ Patientinnen und Patienten, die zuvor keine platinbasierte Therapie erhalten haben und für die eine Therapie mit Cisplatin geeignet wäre ▫ aus der Vergleichsgruppe: Patientinnen und Patienten mit vorheriger platinhaltiger Therapie, die in der Studie THOR Docetaxel erhalten haben <p>f. Kohorte 2 enthält ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Diese Kohorte entspricht nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet und wird im Weiteren daher nicht dargestellt.</p> <p>g. Nach der finalen Analyse konnten die Patientinnen und Patienten in einer Langzeitbeobachtung die Behandlung mit Erdafitinib fortführen. Im Kontrollarm war ein Therapiewechsel zu Erdafitinib möglich. In dieser Phase wurden nur schwerwiegende UEs dokumentiert.</p> <p>h. Präspezifizierte Interimsanalyse nach 136 Todesfällen (65 % der 208 für die finale Analyse geschätzten Ereignisse). In der 1. Interimsanalyse wurde die Überlegenheit von Erdafitinib bestätigt. Daher empfahl das Independent Data Monitoring Committee die Studie zu stoppen und den Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Behandlung mit Erdafitinib zu ermöglichen. Die 1. Interimsanalyse wurde damit gleichzeitig die finale Analyse.</p> <p>i. Die Dokumentation in der klinischen Datenbank wurde am 15.04.2024 beendet, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient noch in der Behandlung in die Langzeitbeobachtung übergegangen war. Zwischen dem finalen Datenschnitt und dem Ende der Dokumentation wurden 12 weitere Patientinnen und Patienten (7 im Interventionsarm und 5 im Kontrollarm) in die Studie eingeschlossen.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Erdafitinib vs. Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention (Kohorte 1) – RCT, direkter Vergleich: Erdafitinib vs. Chemotherapie

Studie	Intervention	Vergleich
THOR	<p>Erdafitinib</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis Tag 1–14: 8 mg/Tag, oral ▪ Dosistitration ab Tag 15 abhängig vom Phosphatlevel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 7,00 mg/dl: Hochtitation auf 9 mg/Tag ohne Begleitmedikation ▫ 7,00–8,99 mg/dl: Hochtitation auf 9 mg täglich und Start phosphatbindender Begleitmedikation <p>Dosisanpassung bei Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ abhängig vom Schweregrad der auftretenden Toxizität sind Dosisunterbrechungen, Dosisanpassungen sowie ein Abbruch der Therapie möglich <p>Vorbehandlung <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere investigative Substanz innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung ▪ anderer FGFR-Inhibitor ▪ große Operation innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung <p>Begleitbehandlung <u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Behandlung mit Docetaxel: Begleitmedikation mit oralen Kortikosteroiden im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes (z. B. Dexamethason 16 mg/Tag) zur Prävention von Nebenwirkungen, beginnend einen Tag vor jeder Docetaxel-Infusion für jeweils 3 Tage <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Behandlung der Symptomatik oder Toxizität ▪ Antiemetika prophylaktisch ▪ Fortführung der Vorbehandlung mit Bisphosphonaten und Denosumab und anderen chronischen supportiven Therapien ▪ palliative Strahlentherapie lokal zur Symptomkontrolle <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere investigative Substanz ▪ antineoplastische Therapie (einschließlich hormonale Krebstherapie) 	<p>Chemotherapie an Tag 1 eines 21-tägiges Zyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vinflunin 320 mg/m² i. v.^a oder ▪ Docetaxel 75 mg/m² i. v.
<p>a. reduzierte Dosis für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre, Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (jeweils 250–280 mg/m²) oder mit eingeschränkter Leberfunktion (200–250 mg/m²); Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 1 und vorheriger Beckenbestrahlung: Startdosis 280 mg/m² und Titration auf 320 mg/m², wenn im ersten Zyklus keine hämatologische Toxizität auftrat, die eine Verzögerung oder Reduzierung der Dosis notwendig machte</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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)

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“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.15
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.18
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.19
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.20	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.21
II 2.2 Verbrauch.....	II.21
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.22
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.22
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.22
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.24
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.27
II 4 Literatur	II.28

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.19
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.24

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAU	European Association of Urology (Europäische Gesellschaft für Urologie)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FGFR3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Erdafitinib [1]. Demnach ist Erdafitinib als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (FGFR3), die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)- oder Programmed Death-Ligand 1(PD-L1)-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium erhalten haben.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Fragestellungen:

Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium

- und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 1)
- und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 2)
- und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung (Fragestellung 3)

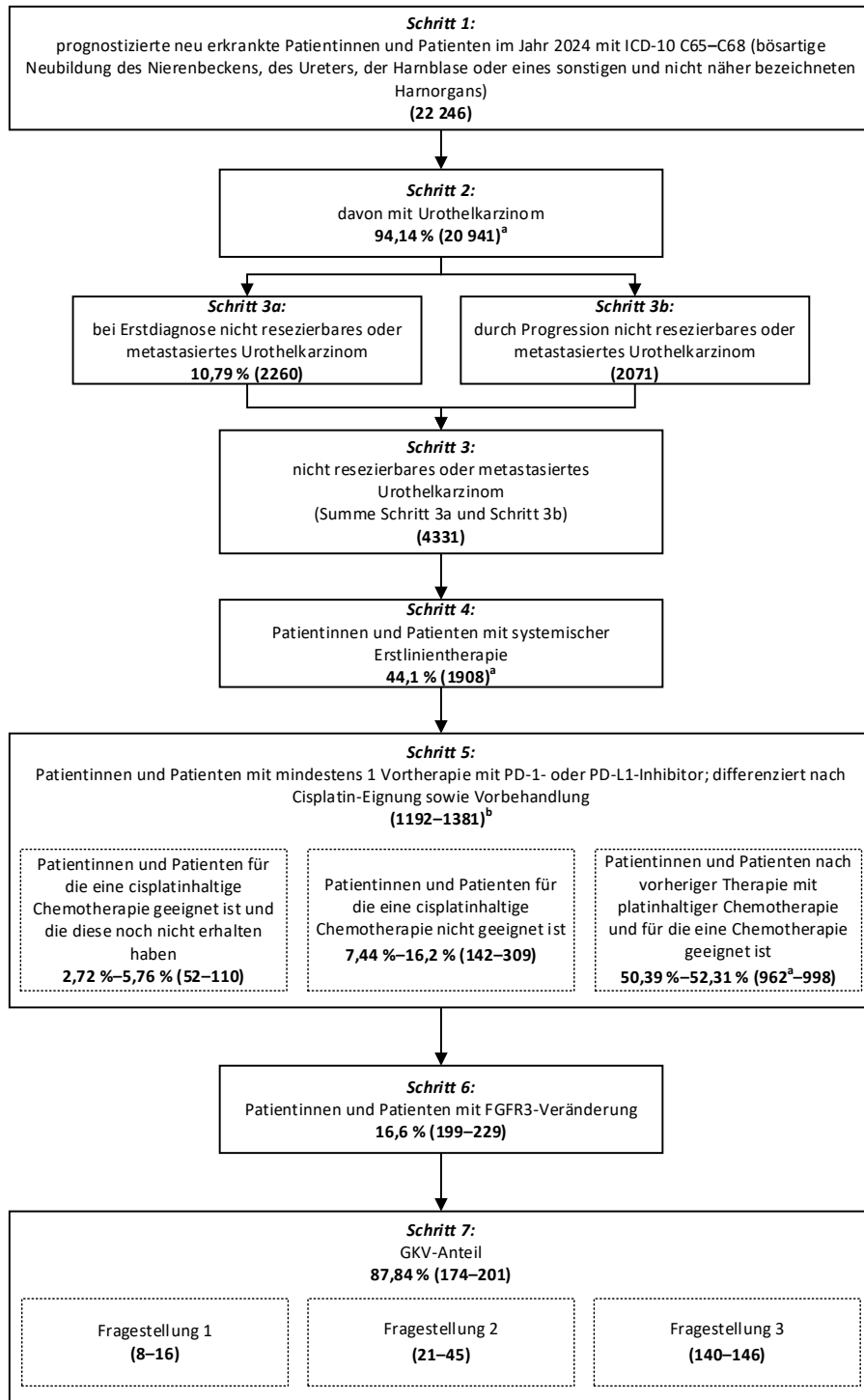
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stehen den Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes neben Enfortumab Vedotin lediglich Chemotherapien, die aufgrund des Toxizitätsrisikos und der Komorbidität häufig keine geeignete Behandlungsoption mehr darstellen, als palliative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Nach Aussage des pU könne die spezifisch für diese Patientinnen und Patienten zugelassene Therapie mit Erdafitinib ein längeres Überleben unter Beibehaltung der Lebensqualität ermöglichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. rundungsbedingte Abweichung

b. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU; Untergrenze: Summe der Untergrenzen für Fragestellungen 1 und 2 sowie der Obergrenze von Fragestellung 3; Obergrenze: Summe der Obergrenzen für Fragestellungen 1 und 2 sowie der Untergrenze von Fragestellung 3

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prognostizierte neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Jahr 2025 mit ICD-10-Codes C65 bis C68

Der pU prognostiziert die Anzahl der inzidenten Fälle mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans für das Jahr 2025. Dazu zieht er zunächst die alters- und geschlechtsspezifischen Fallzahlen der Inzidenz der Jahre 2014 bis 2019 jeweils mit den Codes C65 bis C68 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aus seiner Datenbankabfrage (Datenstand: 13.09.2022) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) heran. Auf dieser Basis berechnet der pU eine mittlere jährliche Änderungsrate von 1,36 % [2,3]. Unter Annahme dieser mittleren Änderungsrate prognostiziert er 22 246 Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans für das Jahr 2025 (Frauen: 6183; Männer: 16 062).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom

Unter denjenigen neu erkrankten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 schätzt der pU die Anzahl derjenigen mit einem Urothelkarzinom. Nach Aussage des pU lassen sich den deutschen Landeskrebsregistern ausschließlich Angaben zum Anteil des Urothelkarzinoms an bösartigen Neubildungen der Harnblase (ICD-10 C67) entnehmen. Zudem stellt laut pU das Harnblasenkarzinom den Großteil (87,85 % [4]) aller bösartigen Neubildungen des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (ICD-10 C65 bis C68) dar, weshalb er eine Übertragbarkeit auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 für gegeben hält.

Für den Anteilswert des Urothelkarzinoms an inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C67 zieht der pU Berichte von 4 Krebsregistern (Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Oberfranken und Saarland) [5-8] heran, denen sich geschlechterübergreifende Angaben ohne die zusätzlichen ICD-10-Codes D09.0 (Carcinoma in situ: Harnblase) und D41.4 (Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Harnblase) entnehmen lassen. Anhand dieser Angaben berechnet der pU einen gewichteten, arithmetischen Mittelwert von 94,14 %.

Anschließend überträgt der pU diesen Anteilswert auf die in Schritt 1 ermittelten Patientinnen und Patienten und weist so eine Anzahl von 20 941 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im

Stadium IV nach Union for International Cancer Control (UICC). Diese ermittelt er wiederum über 2 verschiedene Populationen:

- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befindet (Schritt 3a)
- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progrediert (Schritt 3b)

Dabei greift er ausschließlich auf Angaben zum Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) zurück und überträgt diese auch auf die anderen Tumorentitäten.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose

Zunächst entnimmt der pU dem Bericht „Krebs in Deutschland 2019 / 2020“ des RKI geschlechtsspezifischen Angaben zur Verteilung der Krankheitsstadien nach UICC bei Erstdiagnose für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) [9].

Anschließend gewichtet er diese Anteilswerte mit den ebenfalls im Bericht des RKI [9] angegebenen geschlechtsspezifischen Inzidenzen der Jahre 2019 und 2020, sodass sich folgende Verteilung der Stadien bei Erstdiagnose ergibt: Stadium I: 38,57 %, Stadium II: 30,79 %, Stadium III: 20,32 % sowie Stadium IV: 10,79 %.

Durch Übertragung des Anteils für Stadium IV in Höhe von 10,79 % auf die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom aus Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 2260 Patientinnen und Patienten, die laut pU bei Erstdiagnose ein nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom aufweisen.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progrediert

Der pU überträgt zunächst die in Schritt 3a gewonnenen gewichteten Anteilswerte für die Stadien I bis III auf die Anzahl der inzidenten Patientinnen und Patientinnen mit Urothelkarzinom aus Schritt 2 und ermittelt die folgenden Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Stadien bei Erstdiagnose: Stadium I: 8076, Stadium II: 6448 sowie Stadium III: 4255.

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Progression in das Stadium IV erleiden, zieht der pU anschließend eine spezielle Auswertung des Tumorregisters München (TRM) [10] heran, die für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) Progressionsangaben differenziert nach Stadium ausweist. Dazu führt der pU aus, dass die Angaben des TRM auf der 7. Edition der UICC-Klassifikation basieren, weshalb in Stadium IV noch operable Patientinnen und Patienten umfasst sein könnten, die nicht Teil des

Anwendungsgebiets sind. Aus diesem Grund berücksichtigt er nach eigener Aussage ausschließlich Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Jahren Metastasen entwickeln. Der Auswertung des TRM entnimmt er dafür folgende Anteilswerte: Stadium I: 5,7 %, Stadium II: 10,0 %, Stadium III: 22,7 %.

Durch Übertragung dieser Anteilswerte auf die zu Beginn dieses Schrittes ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Stadieneinteilung bei Erstdiagnose ergeben sich laut pU in Summe 2071 Patientinnen und Patienten mit Progression der Erkrankung ins Stadium IV.

Durch Zusammenführung der Schritte 3a und 3b resultieren in der Summe 4331 Patientinnen und Patienten in Schritt 3 (siehe Abbildung 1).

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Auf Basis von 2 Publikationen bildet der pU einen Mittelwert für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

In der retrospektiven Kohortenstudie von Richters et al. [11] zur Ermittlung von Behandlungsschemata beim metastasiertem Blasenkarzinom wurden Daten von Patientinnen und Patienten auf Basis des landesweiten und bevölkerungsbasierten niederländischen Krebsregisters mit metastasiertem Blasenkarzinom bei Erstdiagnose innerhalb des Zeitraums 2018 bis 2021 ausgewertet. Von insgesamt 1525 Patientinnen und Patienten erhielten 567 (ca. 37,2 %) eine systemische Erstlinientherapie (ohne Berücksichtigung von Best supportive Care [BSC]).

Einen weiteren Anteilswert entnimmt der pU der dänischen Publikation von Nørgaard et al. [12] zu Behandlungs-, Überlebens- und Kosteninformationen bei lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Blasenkrebs. In der retrospektiven Kohortenstudie wurden alle erwachsenen Patientinnen und Patienten des Pathologieregisters mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom der Blase herangezogen, die für den Zeitraum von 2015 bis 2020 eine begleitende Blasenkrebsdiagnose im dänischen Patientenregister aufwiesen. Von 1278 Patientinnen und Patienten (ohne eine andere vorherige Krebsdiagnose) erhielten 651 (ca. 51 %) eine systemische Erstlinientherapie.

Aus beiden Anteilswerten bildet der pU anschließend den arithmetischen Mittelwert (44,1 %), multipliziert diesen mit der Patientenzahl aus Schritt 3 und ermittelt eine Anzahl von 1908 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitor; differenziert nach Cisplatin-Eignung sowie Vorbehandlung

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zuvor mindestens 1 Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder

metastasierten Stadium erhalten haben, berücksichtigt der pU die beiden Kriterien Cisplatin-Eignung sowie Vorbehandlung. Dazu zieht er 2 Publikationen heran [13,14].

Zum einen wurden in der Publikation von Milloy et al. [14] sowohl onkologische als auch urologische Fachärztinnen und Fachärzte hinsichtlich der Behandlungsmuster sowie der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine platinbasierte Chemotherapie befragt. Insgesamt sollten 232 rekrutierte Ärztinnen und Ärzte für ihre nächsten 8 konsekutiven, erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (davon ≤ 3 Patientinnen und Patienten in der Erstlinie, ≤ 2 in der Zweitlinie und ≤ 3 in der Drittlinie oder einer späteren Therapielinie), die sie routinemäßig behandelten, einen vordefinierten Patientenfragebogen auf Basis der Krankenakte ausfüllen. Die Befragung fand in 5 europäischen Ländern (n = 1922 Patientinnen und Patienten), unter anderem auch in Deutschland (n = 400), im Zeitraum von November 2020 bis April 2021 statt.

Zudem zieht der pU eine von ihm beauftragte multinationale Versorgungsforschungsanalyse [13] zu Therapieentscheidungen im Rahmen der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms auf Basis einer Befragung von 40 Fachärztinnen und Fachärzten der Onkologie (n = 25) und Urologie (n = 15) (deutsche Subgruppe) zwischen November 2023 und Januar 2024 heran.

Der pU unterscheidet zwischen Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-Therapie geeignet ist und denjenigen, für die eine solche nicht geeignet ist. Je nach Cisplatin-Eignung und Vorbehandlung differenziert der pU die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten, wie folgt:

- Patientinnen und Patienten für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben
- Patientinnen und Patienten für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist
- Patientinnen und Patienten nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist

Patientinnen und Patienten für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben

Für die untere Grenze entnimmt der pU der Publikation von Milloy et al. [14], dass in der Studie für 1036 der 1868 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom eine Therapie mit Cisplatin infrage kommt (55,5 %), von welchen 4,9 % eine Erstlinientherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhielten. Für die untere Grenze ergibt sich ein Anteil von 2,72 % ($55,5 \% \times 4,9 \%$; eigene Berechnung).

Der vom pU beauftragten Versorgungsforschungsanalyse [13] entnimmt er als obere Grenze, dass für 64 % der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eine Therapie mit Cisplatin infrage kommt, wovon 9 % eine PD-L1-Monotherapie als Erstlinienbehandlung erhalten. Demnach haben 5,76 % ($64 \% \times 9 \%$; eigene Berechnung) der Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben, bereits eine Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten.

Anschließend multipliziert der pU die Anzahl an Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 mit den Anteilswerten der unteren und oberen Grenze und ermittelt eine Spanne von 52 bis 110 Patientinnen und Patienten mit Vortherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben.

Patientinnen und Patienten für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist

Im Umkehrschluss kommt für 44,5 % der Patientinnen und Patienten in der Studie von Milloy et al. eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage, von welchen 16,7 % eine Erstlinientherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten [14]. Für die untere Grenze ergibt sich somit ein Anteil von 7,44 % ($44,5 \% \times 16,7 \%$; eigene Berechnung).

Als obere Grenze entnimmt der pU der Versorgungsforschungsanalyse [13], dass für 36 % der Patientinnen und Patienten eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage kommt. Von diesen Patientinnen und Patienten erhalten 45 % eine Erstlinientherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Er nimmt an, dass dieser Anteil ($36 \% \times 45 \% = 16,2 \%$; eigene Berechnung) die obere Grenze darstellt.

Anschließend multipliziert der pU die Anzahl an Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 mit den Anteilswerten der unteren und oberen Grenze und ermittelt eine Spanne von 142 bis 309 Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie eines PD-1- oder PD-L1-Inhibitors, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist.

Patientinnen und Patienten nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist

Hierfür berücksichtigt der pU die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in der Versorgungsforschungsanalyse [13], die nach Erhalt einer platinbasierten Chemotherapie als Monotherapie in der Erstlinie

- eine Erhaltungstherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor (39,8 %) oder
- keine Erhaltungstherapie (23,4 %), aber eine Zweilinietherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor ($23,4 \% \times 45 \% = 10,55 \%$; eigene Berechnung) erhalten haben.

Durch Addition der Anteilswerte ergibt sich für die untere Grenze ein Anteilswert von etwa 50,4 % (eigene Berechnung).

Für die Bestimmung der oberen Grenze zieht er die deutsche Teilpopulation mit systemischer Erstlinientherapie (n = 392) aus der Publikation von Milloy et al. [14] heran. Demnach erhielten 325 der 392 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie (ca. 82,9 %). Eine Zweitlinientherapie erhielten insgesamt 252 Patientinnen und Patienten, davon 159 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor (ca. 63,1 %). Der pU berücksichtigt daher einen Anteilswert von rund 52,4 % ($82,9 \% \times 63,1 \%$; eigene Berechnung) als obere Grenze.

Anschließend multipliziert der pU die Anzahl an Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 mit den Anteilswerten der unteren und oberen Grenze und ermittelt eine Spanne von 962 bis 998 Patientinnen und Patienten nach vorheriger Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit FGFR3-Veränderung

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit FGFR3-Veränderungen zieht der pU die Ergebnisse des Screeningprozesses im Rahmen der Zulassungsstudie THOR publiziert durch Loriot et al. [15] heran. Demnach wiesen 1212 (ca. 16,6 %) der gescreenten Patientinnen und Patienten mit validiertem Testergebnis (n = 7293) eine FGFR-Veränderung auf.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 lässt sich der mitgelieferten Tabellenkalkulation [3] des pU folgende Aufteilung entnehmen:

- 9 bis 18 Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung
- 24 bis 51 Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung
- 160 bis 166 Patientinnen und Patienten nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter der Annahme eines GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,84 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 174 bis 201 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend der 3 Fragestellungen macht der pU in Modul 3 A des Dossiers keine Angaben. Seiner mitgelieferten Tabellenkalkulation [3] ist folgende Aufteilung¹ gemäß Fragestellung zu entnehmen:

- 8 bis 16 Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 1)
- 21 bis 45 Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 2)
- 140 bis 146 Patientinnen und Patienten nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung (Fragestellung 3)

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Prognostizierte neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Jahr 2025 mit ICD-10-Codes C65 bis C68

Der pU geht für die prognostizierte Inzidenz von 22 246 (Frauen: 6183; Männer: 16 062) Neuerkrankungen mit bösartiger Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (jeweils ICD-10-Code C65 bis C68) auf Basis von Fallzahlen aus den Jahren 2014 bis 2019 (Datenstand 13.09.2022) aus. Dem neusten Datenstand vom 05.09.2024 [18] lassen sich aktuellere jedoch vorläufige Fallzahlen für den Zeitraum bis zum Jahr 2022 entnehmen. Die prognostizierte Fallzahl im Jahr 2025 würde auf Basis von Fallzahlen aus den Jahren 2017 bis 2022 entsprechend der ICD-10-Codierungen C65 bis C68 etwas niedriger liegen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom

Der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert von 94,14 % für Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom basiert ausschließlich auf Angaben zum Anteil des Urothelkarzinoms an bösartigen Neubildungen der Harnblase. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Angaben des Krebsregisters Oberfranken (Jahre 2002 bis 2009), das mit 2409 Patientinnen und Patienten

¹ Die GKV-Zielpopulation ergibt sich für die untere Grenze aus der Summe der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den unteren Grenzen der Fragestellungen 1 und 2 sowie der oberen Grenze der Fragestellung 3 (rundungsbedingte Abweichung). Die obere Grenze resultiert analog aus den Summen der oberen Grenzen der Fragestellungen 1 und 2 sowie der unteren Grenze der Fragestellung 3.

über die Hälfte der zugrunde gelegten Patientinnen und Patienten ausmacht, mit 97,3 % einen außergewöhnlichen hohen Anteil an Urothelkarzinomen aufweist. Hieraus ergibt sich im Vergleich zu Angaben aus vorangegangenen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten [19-21] ein etwas höherer Anteil an Urothelkarzinomen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (3a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress nach Erstdiagnose im Stadium I bis III (3b) ist insgesamt mit Unsicherheit verbunden, da das für das Anwendungsgebiet relevante nicht resezierbare Urothelkarzinom bei Erstdiagnose auch ein früheres Stadium als IV nach UICC aufweisen könnte. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der pU bei der Bestimmung der Stadienverteilung und Progressionsereignisse ausschließlich Auswertungen zum Harnblasenkarzinom verwendet, was einen weiteren Unsicherheitsaspekt darstellt.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose

Der pU schließt für die Berechnung des Anteilswerts ausschließlich Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit der Anteilsbestimmung ein, für die Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind. Der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten ohne bekanntes UICC-Stadium führt zu Unsicherheit der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Stadium IV und den weiteren Stadien I bis III, die im Rahmen der Berechnung der Patientinnen und Patienten mit Progression in Schritt 3b herangezogen werden.

Durch die Angabe einer Spanne für das relevante Stadium mithilfe von Auswertungen, die zum einen die Fälle mit unbekanntem Stadium umfassen und zum anderen diese Fälle ausschließen, könnte in diesem Berechnungsschritt der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progrediert

Der pU ermittelt die Progression anhand der Publikation des TRM auf Basis von Auswertungen zu Tumordiagnosen des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) mit einem Diagnosejahr von 1998 bis 2015 (Datenstand 24.01.2017). Dabei zieht er den Anteil der Metastasen je Stadium (Stadien I bis III) gemessen an allen Metastasen (auch diejenigen, die zum Diagnosezeitpunkt bereits vorlagen) bis zum 10. Jahr heran. Einer aktuelleren Publikation des TRM mit Datenstand vom 20.12.2021 [22] lassen sich Fallzahlen für die Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) entnehmen. In dieser findet sich eine Angabe zur kumulativen Inzidenz von 24,1 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 15 Jahren

als 1. Progressionsereignis Metastasen entwickeln. Zudem ist anzumerken, dass der aktuelleren Publikation des TRM [22] der Hinweis zu entnehmen ist, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

Abschließend ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Patientinnen und Patienten, deren Tumor zunächst nicht invasiv ist und mit einem anderen ICD-10-Code codiert wird (Code D09.0 für Carcinoma in situ der Harnblase sowie Code D41.4 für Neubildungen unsicheren oder unbekanntens Verhaltens der Harnblase), einen Progress zu einer invasiven Form des Tumors erleiden können. Es bleibt unklar, ob mit den herangezogenen Daten sämtliche dieser Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt sind.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Der pU bildet für die Anteilswerte aus Schritt 4 einen Mittelwert. Durch die Angabe einer Spanne könnte der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden. Zudem beziehen sich die Publikationen auf den niederländischen und dänischen Versorgungskontext. Es ist unklar, inwiefern die ermittelten Anteilswerte in diesen Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zudem ist anzumerken, dass sich der Anteilswert aus der Publikation von Richters et al. [11] lediglich auf das metastasierte Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) bezieht. Auf Basis der Publikation berechnet der pU einen Anteilswert von 37,2 %. Es lassen sich jedoch spezifischere Angaben für das metastasierte Urothelkarzinom entnehmen, die nach eigenen Berechnungen zu einem etwas höheren Anteilswert führen (43,1 %; Rechenweg: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom und Erstlinientherapie [außer Best supportive Care (BSC)] geteilt durch alle Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom).

Zusätzlich werden die Anteilswerte in beiden Publikationen ausschließlich über Auswertungen mit Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) gewonnen und anschließend auf die Fälle mit ICD-10 C65 bis C68 übertragen. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie mit PD-1- oder PD-L1-Inhibitor; differenziert nach Cisplatin-Eignung

Die vom pU angesetzten Anteilsspannen hinsichtlich der Eignung für Cisplatin-basierte bzw. platinbasierte Chemotherapien, die im Rahmen der Bestimmung der Patientenpopulation je Fragestellung herangezogen werden, sind mit Unsicherheit behaftet. Der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [23] sind insgesamt 5 Kriterien zu entnehmen – mit der Empfehlung, dass Patientinnen und Patienten, die zumindest 1 dieser Kriterien erfüllen, nicht mit cisplatinbasierter Chemotherapie behandelt werden sollten. Darunter fallen beispielsweise ein World Health Organization (WHO) oder Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≥ 2 sowie ein Hörverlust in der Audiometrie von \geq Grad 2 der Common

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)[23]. Den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) [24] können neben ähnlichen Kriterien für die Cisplatin-Eignung zudem Grenzwerte hinsichtlich der Eignung für platinbasierte Chemotherapien entnommen werden. Demnach kommen etwa Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von > 2 nicht für platinbasierte Therapien infrage. Aus der Versorgungsforschungsanalyse [13,25] geht nicht hervor, welche Kriterien für die Einordnung als Cisplatin-geeignet zugrunde gelegt wurden. Allerdings lässt sich Milloy et al. [14] entnehmen, dass Teile der Patientinnen und Patienten, für die laut Publikation eine cisplatinbasierte bzw. eine platinbasierte Chemotherapie infrage kommt, mindestens 1 der zuvor genannten Kriterien erfüllen.

Zudem handelt es sich bei beiden Studien um Ergebnisse aus einer Umfrage bei Ärztinnen und Ärzten. Es lassen sich nur bedingt Rückschlüsse auf die Repräsentativität der Befragten ziehen. Im Falle der Versorgungsforschungsanalyse [13,25] beruhen alle ausgewiesenen Werte zudem scheinbar ausschließlich auf Schätzwerten der Befragung, weshalb diese mit Unsicherheit behaftet sind.

Für den Anteilswert der oberen Grenze von Fragestellung 3 berücksichtigt der pU, wie er auch selbst anmerkt, diejenigen Patientinnen und Patienten nicht, die im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten [14]. Des Weiteren ist für diesen Anteilswert unklar, ob alle Patientinnen und Patienten mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor in der Zweitlinie zuvor tatsächlich eine platinbasierte Erstlinientherapie erhalten haben.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit FGFR3-Veränderung

Der Publikation zur THOR-Studie [15] lässt sich entnehmen, dass 16,62 % der Patientinnen und Patienten eine FGFR3-Veränderung aufweisen. Der pU nimmt implizit an, dass es sich dabei ausschließlich um Patientinnen und Patienten mit FGFR3-Veränderung handelt. Der Anteilswert ist daher potenziell überschätzt.

Zudem fehlen in der Publikation Angaben zu der Population (z. B. Basischarakteristika), die auf ihre molekulare Eignung gescreent und ins Verhältnis zur Anzahl an Patientinnen und Patienten mit FGFR3-Veränderung gesetzt wurden, um den Anteilswert zu berechnen. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 ist daher mit Unsicherheit versehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine

Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Fallzahlen zur Inzidenz der Jahre 2014 bis 2019 für die Diagnosecodes C65 bis C68 gemäß ICD-10 aus der Datenbank des ZfKD des RKI [2] berechnet der pU eine mittlere jährliche Änderungsrate von 1,36 %. Für die 5-Jahres-Prävalenz berechnet der pU analog eine mittlere jährliche Änderungsrate von 0,26 % [26]. Der pU nimmt sowohl die mittlere Änderungsrate der Inzidenz als auch der 5-Jahres-Prävalenz für die kommenden Jahre bis einschließlich 2030 an.

Zudem macht er Angaben auf Basis seiner jährlich ermittelten Änderungsrate von 1,36 % für die in Abschnitt II 1.3.1 ermittelte GKV-Zielpopulation und prognostiziert 186 bis 215 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2030.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Erdafitinib	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium	174–201 ^b	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher.
	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 1)	8–16	
	und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 2)	21–45	
	und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung (Fragestellung 3)	140–146	
a. Angaben des pU b. Die GKV-Zielpopulation ergibt sich für die untere Grenze aus der Summe der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den unteren Grenzen der Fragestellungen 1 und 2 sowie der oberen Grenze der Fragestellung 3 (rundungsbedingte Abweichung). Die obere Grenze resultiert analog aus den Summen der oberen Grenzen der Fragestellungen 1 und 2 sowie der unteren Grenze der Fragestellung 3. FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat für Erwachsene mit nicht resektablem oder metastasiertem Urothelkarzinom, welches bestimmte genetische Veränderungen des FGFR3 aufweist, nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor in der nicht resektablen oder metastasierten Behandlungssituation die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 1):
 - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
- Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 2):
 - Vinflunin oder
 - Docetaxel oder
 - Paclitaxel
- Patientinnen und Patienten, nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung (Fragestellung 3):
 - Enfortumab Vedotin

Der pU berücksichtigt die Aufteilung gemäß der 3 vorgegebenen Fragestellungen nicht und stellt stattdessen die Kosten für eine Gesamtpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem PD-1- oder PD-L1- Inhibitor dar.

Bei Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel handelt es sich um Wirkstoffe, die für die Patientengruppe der Fragestellung 2 nicht zugelassen sind. Dementsprechend stellt der Einsatz dieser Wirkstoffe eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Für die zulassungsüberschreitende Anwendung liefert der pU in Modul 3 A keine gesonderten Angaben, sondern setzt unter Verweis auf im Versorgungsalltag übliche Behandlungsmodi die gleichen Behandlungsschemata wie im zugelassenen Anwendungsgebiet (bei Vinflunin [27]) an. Bei Docetaxel und Paclitaxel finden sich die Angaben des pU in den jeweiligen Fachinformationen im Kontext für abweichende Anwendungsgebiete [28,29]. Für die vorliegende Dossierbewertung werden die Angaben des pU mit der Zulassungsstudie THOR von Erdafitinib (siehe Abschnitt 5.1. der Fachinformation) [1] eingesetzten Vergleichstherapien für Docetaxel und Vinflunin abgeglichen. Für den weiteren Abgleich zu allen 3 Wirkstoffen (inklusive Paclitaxel) werden zudem die in den Publikationen von Bellmunt

et al. [30] bzw. Powles et al. [31] beschriebenen Zulassungsstudien KEYNOTE-045 (Pembrolizumab) bzw. EV-301 (Enfortumab Vedotin) herangezogen. Diese werden auch in der Harnblasenkarzinom-Leitlinie (Version 6.2024) des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [32] und der Richtlinie EAU aus dem Jahr 2024 [24] bzw. Bellmunt et al. [30] in der S3-Leitlinie [23] an den entsprechenden Stellen zur Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms referenziert. Die in den Quellen beschriebenen Behandlungsschemata entsprechen den Angaben des pU. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Zulassungsstudien KEYNOTE-045 und EV-301 auf Patientinnen und Patienten beziehen, die eine vorherige Therapie mit Platin erhalten haben [30,31]. Zudem hatte in der Zulassungsstudie THOR [1] ebenfalls ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine vorangegangene platinbasierte Chemotherapie erhalten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Erdafitinib und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Quellen [1,30,31,33,34] wobei Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt ist [33,35].

Da in den Quellen [1,30,31,33,34] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Quellen [1,30,31,33,34].

Erdafitinib ist gemäß Fachinformation 1-mal täglich oral in einer Anfangsdosis von 8 mg zu verabreichen [1]. Der Fachinformation lässt sich für 14 bis 21 Tage nach Behandlungsbeginn eine Bestimmung des Serumphosphatspiegels entnehmen und damit verbunden eine Auftitrung auf 9 mg 1-mal täglich, wenn der Serumphosphatspiegel $< 9,0$ mg/dl ($< 2,91$ mmol/l) beträgt und keine arzneimittelbedingte Toxizität vorliegt. Dies bleibt durch den pU unberücksichtigt.

Der Verbrauch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht (für Enfortumab Vedotin) [1,30,31,33,34]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [36] zugrunde. Zwar liegen neuere Angaben des Mikrozensus für das Jahr 2021 [37] vor, jedoch führt dies aufgrund von Verwurf nicht zu abweichenden Gesamtverbräuchen pro Gabe bei der Kostenberechnung.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Erdafitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2025, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder. Dabei ist folgendes zu beachten:

Für Cisplatin in der Wirkstärke 50 mg entstehen höhere Kosten als vom pU veranschlagt, da der pU nicht ausschließlich Durchstechflaschen des gleichen Herstellers kombiniert.

Für Gemcitabin lässt sich mit einer höheren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 1000 mg pro Behandlungstag) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 2000 mg).

Für Paclitaxel steht eine wirtschaftlichere Stückelung (1-mal 150 mg, 2-mal 100 mg) als die vom pU angesetzte Stückelung (1-mal 300 mg, 2-mal 30 mg) zur Verfügung.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß der Fachinformation von Erdafitinib [1] fallen z. B. augenärztliche Untersuchungen an. Zudem können für einen Teil der Patientinnen und Patienten Kosten für die Testung des FGFR3-Status anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen gemäß den Fachinformationen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. die Überwachung verschiedener Organfunktionen sowie Infusionskosten an [27,33-35,38,39]. Zudem berücksichtigt der pU keine Kosten für eine Prämedikation bzw. für eine Hydrierung mit Natriumchloridlösung und für eine forcierte Diurese mit Mannitol oder einem Diuretikum, welche bei Paclitaxel bzw. Cisplatin gemäß Fachinformation anzusetzen sind [35,38]

Der pU berücksichtigt für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. von Zytostatika gemäß Hilfstaxe und veranschlagt 81 € je Zubereitung. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand unterschätzt [40].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Erdafitinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 162 274,83 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und diese sind für den vom pU veranschlagten Verbrauch plausibel. Bei Berücksichtigung einer

Auftitrierung (siehe Abschnitt II 2.2) sind andere Arzneimittelpackungen anzusetzen, als bei der Zieldosierung und diese müssen anschließend verworfen werden. Deswegen können die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr aufgrund des Verwurfs höher liegen, in den folgenden Behandlungsjahren entsprechen sie den Angaben des pU.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Die Arzneimittelkosten für Docetaxel, Vinflunin sowie Enfortumab Vedotin sind auf Grundlage des vom pU jeweils zugrunde gelegten Behandlungsschemas plausibel.

Für Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten aufgrund der Verfügbarkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung (siehe Abschnitt II 2.3) überschätzt.

Für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sind die Arzneimittelkosten trotz der etwas höheren Kosten für Cisplatin, die beim Heranziehen von Durchstechflaschen desselben Herstellers entstehen und Verfügbarkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung für Gemcitabin (siehe jeweils Abschnitt II 2.3) in ihrer Größenordnung plausibel.

Es fallen für alle Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zum aktuellen Sachstand unterschätzt [40].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Erdafitinib	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium	162 274,83	0	0	162 274,83	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Bei Berücksichtigung einer Auftitrierung können die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr höher liegen, in folgenden Behandlungsjahren entsprechen sie den Angaben des pU. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie geeignet ist und die diese noch nicht erhalten haben; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 1)	8301,25	0	4212,00	12 513,25	Die Arzneimittelkosten sind in ihrer Größenordnung plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Docetaxel ^b	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium und für die eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet ist; Zweitlinienbehandlung (Fragestellung 2)	8523,22	0	1409,40	9932,62	Die Arzneimittelkosten von Docetaxel und Vinflunin sind auf Grundlage des vom pU jeweils zugrunde gelegten Behandlungsschemas plausibel. Die Arzneimittelkosten für Paclitaxel sind überschätzt. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt.
Paclitaxel ^b		17 085,58	0	1409,40	18 494,98	
Vinflunin ^b		80 292,13	0	1409,40	81 701,53	
Enfortumab Vedotin	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach vorheriger Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium und nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, und für die eine Chemotherapie geeignet ist; Drittlinienbehandlung (Fragestellung 3)	109 041,66	0	3159,00	112 200,66	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 3; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Erdafitinib grundsätzlich für alle Patientinnen und Patienten der von ihm geschätzten Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 1 in Abschnitt II 1.3.5) zugänglich ist, beschreibt allerdings ebenfalls, dass ein genauer Versorgungsanteil derzeit noch nicht ermittelbar sei. Zudem thematisiert er Kontraindikationen und Therapieabbrüche von Erdafitinib. Der pU geht davon aus, dass der größte Anteil der Patientinnen und Patienten im Rahmen der ambulanten Versorgung behandelt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu den Studien THOR (BLC3001) Kohorte 1 und BLC2001. Der pU gibt für das vorliegende Anwendungsgebiet und die zugehörige Patientenpopulation über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 5,5 % an.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) wurden weitere Studien identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Es fehlen insbesondere Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen zu den Studien BLC2002, EDI1001 und Kohorte 2 der THOR-Studie (BLC3001).

Es finden sich geringfügige Abweichungen zwischen den Angaben des pU in Modul 3A und den Angaben in den zur Verfügung gestellten SAS-Auszügen. Darüber hinaus beziehen sich die Daten der Studien THOR (BLC3001) Kohorte 1 und BLC2001 auf unterschiedliche Auswertungspopulationen (Intention to treat [ITT] bzw. Treated).

Wegen der fehlenden Daten und Diskrepanzen kann nicht beurteilt werden, ob über alle relevanten Studien hinweg der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mindestens 5 % beträgt.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Balversa 3 mg/-4 mg/-5 mg Filmtabletten [online]. 01.2025 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Jahre: 2014-2019 [online]. 2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
3. Johnson and Johnson. Herleitung der Zielpopulation für Erdafitinib. Eigene Berechnungen. 2024.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Jahr 2019 [online]. 2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
5. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023. Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020 [online]. 2023. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/media/krebsbericht2023.pdf>.
6. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Diagnosejahre 2019-2021 [online]. 2023. URL: <https://www.kkr-mv.de/download/4722/?tmstv=1734519202>.
7. Krebsregister Oberfranken. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002-2009. 2009.
8. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen. Harnblasenkarzinom (C67) [online]. 2022. URL: <https://krebregister.saarland.de>.
9. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
10. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C67: Invasives Harnblasenkarzinom. Zeit bis Progression [online]. 2017 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C67_02_20170208_epiprog.pdf.
11. Richters A, Robbrecht DGJ, Meijer RP et al. Treatment Patterns and Use of Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients with Metastatic Bladder Cancer in a Dutch Nationwide Cohort. Eur Urol Open Sci 2024; 59: 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.11.010>.
12. Nørgaard M, Mailhac A, Fagerlund K et al. Treatment patterns, survival, and healthcare utilisation and costs in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer in Denmark 2015–2020. Acta Oncol 2023; 62(12): 1784-1790. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2263154>.

13. Ipsos Healthcare. Metastatic Urothelial Cancer - Preferred Treatment Choices. 23-077221-01. 2024.
14. Milloy N, Kirker M, Unsworth M et al. Real-World Analysis of Treatment Patterns and Platinum-Based Treatment Eligibility of Patients With Metastatic Urothelial Cancer in 5 European Countries. Clin Genitourin Cancer 2024; 22(1): e136-e147.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.09.010>.
15. Loriot Y, Matsubara N, Park SH et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2023; 389(21): 1961-1971.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308849>.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2024 [Zugriff: 17.12.2024]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - September 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 17.11.2024]. URL:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Fallzahlen zur Inzidenz für das Jahr 2022 zu den Diagnose Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68) [online]. 2024 [Zugriff: 06.11.2024]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
19. Merck Serono, Pfizer Pharma. Avelumab (Bavencio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/#dossier>.
20. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 Y [online]. 2024 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7761/2024_06_19_Modul3Y_Nivolumab.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 12.12.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/download/a24-70_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

22. Tumorregister München. ICD-10 C67: Blasenkarzinom; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 16.01.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC67_G-ICD-10-C67-Blasenkarzinom-Survival.pdf.
23. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.01 [online]. 2019 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.01.pdf.
24. European Association of Urology. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
25. Ipsos Healthcare. Questionnaire for the study 23-077221-01. 2023.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. 5-Jahres-Prävalenz. Jahre: 2014-2019 [online]. 2022. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
27. Pierre Fabre Medicament. Fachinformation. Javlor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2024].
28. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 08/2022].
29. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [Stand: 11/2023].
30. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn David J et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 376(11): 1015-1026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>.
31. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(12): 1125-1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035807>.
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Bladder Cancer; Version 6.2024 [online]. 2025 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>.
33. Accord Healthcare. Fachinformation. Gemcitabin Accord 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 10/2022].
34. Astellas Pharma Europe. Fachinformation. Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 09/2024].

35. Accord Healthcare. Fachinformation. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2023].
36. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit- Körpermaße der Bevölkerung - 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 17.12.2024]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
37. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
38. AxioNovo. Fachinformation axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2020 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/4c222dde-2a1a-4f67-bca2-38b0cda17024.pdf>.
39. Zentiva Pharma. Fachinformation: Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2023 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/4b65c228-be65-4aec-9bf9-368eb0e35521.pdf>.
40. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.