



(21854) BALVERSA, Janssen-Cilag AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2025

1 Zulassung Swissmedic

BALVERSA wurde von Swissmedic per 14. Januar 2025 mit folgender Indikation zugelassen:

„BALVERSA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC) mit FGFR3 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3)-Alteration, bei denen die Erkrankung während oder nach mindestens einer Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor (Programmed Death Receptor-1- bzw. Programmed Death-Ligand 1-Inhibitor) fortgeschritten ist, sowie nach einer platinhaltigen Chemotherapie, wenn diese dafür geeignet sind (siehe Klinische Wirksamkeit).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Laut Fachinformation ist Erdafitinib ein hochselektiver und potenter oraler pan-FGFR-**Tyrosinkinase-Inhibitor** mit hoher Affinität und inhibitorischer Aktivität bei niedrigen nanomolaren Konzentrationen für alle Mitglieder der FGFR-Familie, FGFR 1, 2, 3 und 4. Bei Krebszelllinien, die den FGFR-Signalweg aktivieren, liegt die für eine 50 %ige Hemmung des Tumorwachstums erforderliche Konzentration (IC50) im niedrigen nanomolaren Bereich von 0,1 bis 129,2 nM.

Erdafitinib zeigte Antitumor-Aktivität in FGFR-gesteuerten Zelllinien und Xenograft-Modellen, die von verschiedenen Tumorarten, einschliesslich Blasenkrebs, stammen.

Krankheitsbild

Das Urothelkarzinom entsteht als häufigste Form des Blasenkrebses aus dem Urothel, dem Gewebe, das die Innenseite der Blase und andere Teile des Harntrakts auskleidet. Betroffen sind bei einem medianen Alter von 74 Jahren bei Diagnose vorwiegend ältere Menschen (Nielsen et al., 2014). Des Weiteren sind 75% aller betroffenen Patienten Männer (Fajkovic et al., 2011).

Ein Urothelkarzinom kann nicht-muskelinvasiv, muskelinvasiv oder lokal fortgeschritten/metastasiert (LA/mUC) sein. Während nicht-muskelinvasive Tumoren auf die Blasenwand beschränkt sind, breiten sich muskelinvasive Tumoren tiefer in die Muskelschicht der Blase und potenziell darüber hinaus aus, was das Risiko einer Metastasierung erhöht. LA/mUC ist schwer behandelbar, was sich in einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 15% widerspiegelt (Knowles & Hurst, 2015).

Ein Aspekt in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms ist die diagnostische Identifizierung von genetischen Alterationen, die für Entwicklung und Fortschreiten der Krankheit verantwortlich sind. Eine dieser Alterationen betrifft den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3), der in etwa 15-20% der muskelinvasiven und LA/mUC Fälle verändert ist (Abbildung 1). Neben den FGFR-Alterationen gibt es auch andere häufige genetische Veränderungen im Urothelkarzinom, gegen die es jedoch noch keine zielgerichteten Therapieoptionen gibt (TP53-Genmutationen, welche in etwa 50% der Fälle auftreten, Veränderungen im RB1-Gen und im PIK3CA-Gen, die in etwa 10-20% der Fälle auftreten (Glaser et al., 2017) (Knowles & Hurst, 2015)).

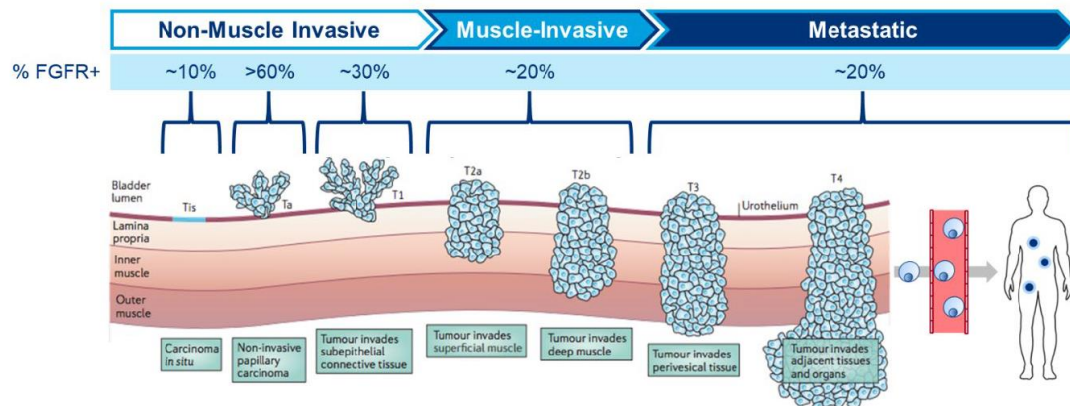


Abbildung 1: Häufigkeit der FGFR3-Alterationen im Urothelkarzinom nach Stadium. (Knowles & Hurst, 2015).

Standard of Care

Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit der Histologie, dem Stadium und weiteren Risikofaktoren. Im Folgenden wird nur auf die Therapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom eingegangen. Beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom ist die Therapie im Gegensatz zu der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit metastasierten Urothelkarzinom in kurativer Intention, dennoch kommt es im Verlauf mehrheitlich zu einem Progress der Erkrankung, welche dann in den allermeisten Fällen nicht mehr heilbar ist. (Quelle: ESMO 2021, Onkopedia 2019, UpToDate 2024)

Die Standard Erstlinientherapie beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom (wenn die Kombination Enfortumab vedotin + Pembrolizumab nicht verfügbar ist) ist eine systemische, platinbasierte Chemotherapie mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) zwischen 9 und 18.9 Monaten. (Quelle: von der Maase JCO 2005; de Santis JCO 2011 ; ESMO 2024).

Bei fehlendem Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinien-Platinbasierter-Induktionstherapie kann eine Erhaltungstherapie mit Avelumab (BAVENCIO) angewendet werden. Für Patientinnen und Patienten, die kein Avelumab erhielten und bei denen es nach der Platin-basierter Chemotherapie zu einer Progression des Urothelkarzinom kommt, besteht je nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie und dem therapiefreien Intervall die Zweitlinientherapie aus einem Checkpoint-Inhibitor. (ESMO 2024) Zugelassene Checkpoint-Inhibitoren in dieser Indikation sind in der Schweiz die PD-1- oder PD-L1 Inhibitoren: Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab. Zurzeit wird nur Pembrolizumab (KEY-TRUDA) in dieser Indikation durch die OKP vergütet.

Kommt es nach der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zu einem weiteren Progress, gibt es in der Schweiz eine zugelassene Drittlinitientherapie: Enfortumab vedotin (PADCEV). PADCEV wurde am 1. Dezember 2022 in dieser Indikation in die SL aufgenommen, aber am 1. Dezember 2023 wieder aus der SL gestrichen. Als akzeptable Therapien werden Taxane und Vinflunin aufgezählt. Vinflunin ist durch die EMA zugelassen und wird durch mehrere Guidelines befürwortet. (Quelle: ESMO 2024)

In den ESMO 2024 und NCCN 2024 Guidelines werden als präferentielle Regime nach Platin und Check-point-Inhibitoren: Enfortumab vedotin und Erdafitinib (Erdafitinib bei Patientinnen und Patienten mit ausgewählten FGFR (fibroblast growth factor receptor)-Alteration) neben den Chemotherapiealternativen aufgezählt.

Studienlage

Die **Phase-3-Studie THOR** hat die Wirksamkeit und Sicherheit von BALVERSA untersucht. Sie umfasst zwei Kohorten:

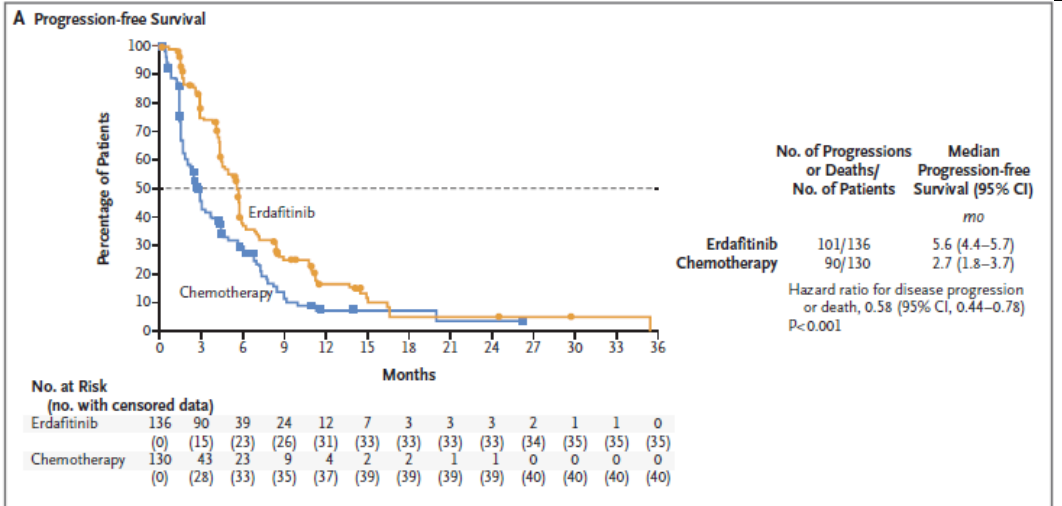
- **Kohorte 1**, die nach einer Vorbehandlung einschliesslich mindestens eines Anti-PD-(L)1 Checkpoint-Inhibitors eine Krankheitsprogression zeigten, → *beantragte Population* sowie
- **Kohorte 2**, die ohne Vorbehandlung eines Anti-PD-(L)1 Checkpoint-Inhibitors eine Krankheitsprogression zeigten.

Studie 1 – THOR Studie, Patienten aus Kohorte 1; Lloria, Y et al. (2023). Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2023;389:1961-1971.

DOI: 10.1056/NEJMoa2308849

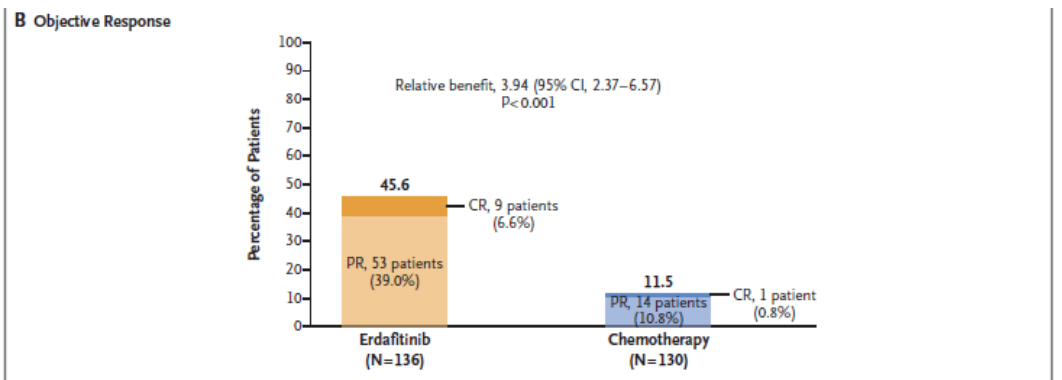
Design	Die THOR-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-3-Studie, welche Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (LA/mUC) und spezifischen FGFR-Genveränderungen rekrutierte. Sie umfasst zwei Kohorten: Kohorte 1, die nach einer Vorbehandlung einschliesslich mindestens eines Anti-PD-(L)1 Checkpoint-Inhibitors eine Krankheitsprogression zeigten, sowie Kohorte 2, die ohne Vorbehandlung eines Anti-PD-(L)1 Checkpoint-Inhibitors eine Krankheitsprogression zeigten (Abbildung 2). Nachfolgend werden nur die Resultate von Kohorte 1 präsentiert, auf Basis derer auch die Zulassung beruht. Die Resultate von Kohorte 2 werden nicht präsentiert, da keine Zulassung für diesen Einsatz von Erdafitinib ohne vorgängige PD-(L)1 Therapie beantragt wurde.
Ein- und Ausschlusskriterien	Wichtigste Einschlusskriterien der THOR-Studie Kohorte 1 waren: – Mindestalter 18 Jahre – Vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-(L)1-Antikörper als Monotherapie oder in Kombinationstherapie; nicht mehr als zwei vorherige systemische Behandlungen. – ECOG-Status von 0, 1 oder 2 – Spezifische FGFR3/2-Genveränderungen, identifiziert durch einen Diagnosetest. – Patienten mussten bei einer vorherigen Checkpoint-Inhibitor Therapie einen Krankheitsprogress gezeigt haben.
Intervention	Total 266 Patienten in der Kohorte 1 wurden auf folgende Behandlungsarme randomisiert: • N=136 Patienten im Erdafitinib Behandlungsarm • N=130 Patienten im Chemotherapie Vergleichsarm - 82 Patienten wurden für Docetaxel ausgewählt - 48 Patienten wurden für Vinflunin ausgewählt Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 zugeteilt, um – 21-tägige Zyklen von oralem Erdafitinib (8 mg pro Tag mit einer pharmakodynamisch gesteuerten Erhöhung der Dosis auf 9 mg am Tag 14) Od. – eine Chemotherapie nach Wahl des Investigators:

	○ Docetaxel in einer Dosis von 75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche intravenös über einen Zeitraum von einer Stunde oder ○ Vinflunin in einer Dosis von 320 mg pro Quadratmeter intravenös über einen Zeitraum von 20 Minuten alle drei Wochen bis zum Auftreten eines Fortschreitens der Erkrankung oder in-akzeptabler toxischer Wirkungen.																																																																																																								
Primärer Endpunkt	Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der ITT-Population. Bei der Zwischenanalyse am 15. Januar 2023 wurde die Studie „BLC3001 Kohorte 1“ wegen Überlegenheit von Erdafitinib (n=136 Patienten) gegenüber Chemotherapie (n=130 Patienten) gestoppt. Die Patienten konnten auf die Erdafitinib-Behandlung umsteigen. Die mediane Beobachtungszeit für das Überleben betrug 15.9 Monaten (18.0 Monate in der Erdafitinib-Gruppe und 14.9 Monate in der Chemotherapie-Gruppe). Resultate: Das mediane Gesamtüberleben betrug 12.1 Monate in der Erdafitinib-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [CI], 10.3 bis 16.4) und 7.8 Monate in der Chemotherapie-Gruppe (95 % KI, 6.5 bis 11.1), mit einer geschätzten Hazard Ratio von 0.64 (95 % KI, 0.47 bis 0.88; P = 0.005). D.h. eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens um 4.3 Monate. <table><tr><th></th><th>No. of Deaths/ No. of Patients</th><th>Median Overall Survival (95% CI) mo</th></tr><tr><td>Erdafitinib</td><td>77/136</td><td>12.1 (10.3–16.4)</td></tr><tr><td>Chemotherapy</td><td>78/130</td><td>7.8 (6.5–11.1)</td></tr></table> Hazard ratio for death, 0.64 (95% CI, 0.47–0.88) P=0.005 <table><tr><th>No. at Risk (no. with censored data)</th><th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th><th>39</th><th>42</th><th>45</th><th>48</th><th>51</th></tr><tr><td>Erdafitinib</td><td>136</td><td>117</td><td>97</td><td>74</td><td>46</td><td>35</td><td>25</td><td>17</td><td>15</td><td>9</td><td>5</td><td>3</td><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>(0)</td><td>(10)</td><td>(20)</td><td>(25)</td><td>(35)</td><td>(39)</td><td>(44)</td><td>(47)</td><td>(48)</td><td>(52)</td><td>(55)</td><td>(56)</td><td>(56)</td><td>(57)</td><td>(57)</td><td>(57)</td><td>(58)</td><td>(59)</td></tr><tr><td>Chemotherapy</td><td>130</td><td>87</td><td>66</td><td>43</td><td>30</td><td>18</td><td>13</td><td>9</td><td>8</td><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>(0)</td><td>(17)</td><td>(25)</td><td>(30)</td><td>(35)</td><td>(41)</td><td>(45)</td><td>(47)</td><td>(47)</td><td>(49)</td><td>(50)</td><td>(50)</td><td>(51)</td><td>(52)</td><td>(52)</td><td>(52)</td><td>(52)</td><td>(52)</td></tr></table>		No. of Deaths/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	Erdafitinib	77/136	12.1 (10.3–16.4)	Chemotherapy	78/130	7.8 (6.5–11.1)	No. at Risk (no. with censored data)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	Erdafitinib	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0		(0)	(10)	(20)	(25)	(35)	(39)	(44)	(47)	(48)	(52)	(55)	(56)	(56)	(57)	(57)	(57)	(58)	(59)	Chemotherapy	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0		(0)	(17)	(25)	(30)	(35)	(41)	(45)	(47)	(47)	(49)	(50)	(50)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
	No. of Deaths/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo																																																																																																							
Erdafitinib	77/136	12.1 (10.3–16.4)																																																																																																							
Chemotherapy	78/130	7.8 (6.5–11.1)																																																																																																							
No. at Risk (no. with censored data)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51																																																																																							
Erdafitinib	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0																																																																																							
	(0)	(10)	(20)	(25)	(35)	(39)	(44)	(47)	(48)	(52)	(55)	(56)	(56)	(57)	(57)	(57)	(58)	(59)																																																																																							
Chemotherapy	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0																																																																																							
	(0)	(17)	(25)	(30)	(35)	(41)	(45)	(47)	(47)	(49)	(50)	(50)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)																																																																																							
Sekundäre Endpunkte	Progressionsfreies Überleben (PFS) (investigator-assessed) Das mediane PFS betrug 5.6 Monate (95 % KI, 4.4 bis 5.7) in der Erdafitinib-Gruppe und 2.7 Monate (95 % KI, 1.8 bis 3.7) in der Chemotherapiegruppe, mit einem geschätzten Hazard Ratio für Progression oder Tod von 0.58 (95 % KI, 0.44 bis 0.78; P<0.001).																																																																																																								



Objektive Ansprechrate (ORR) (investigator-assessed)

Der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, war in der Erdafitinib-Gruppe höher als in der Chemotherapie-Gruppe (45.6 % gegenüber 11.5 %; relativer Nutzen 3.94; 95 % KI 2.37 bis 6.57; P<0.001).



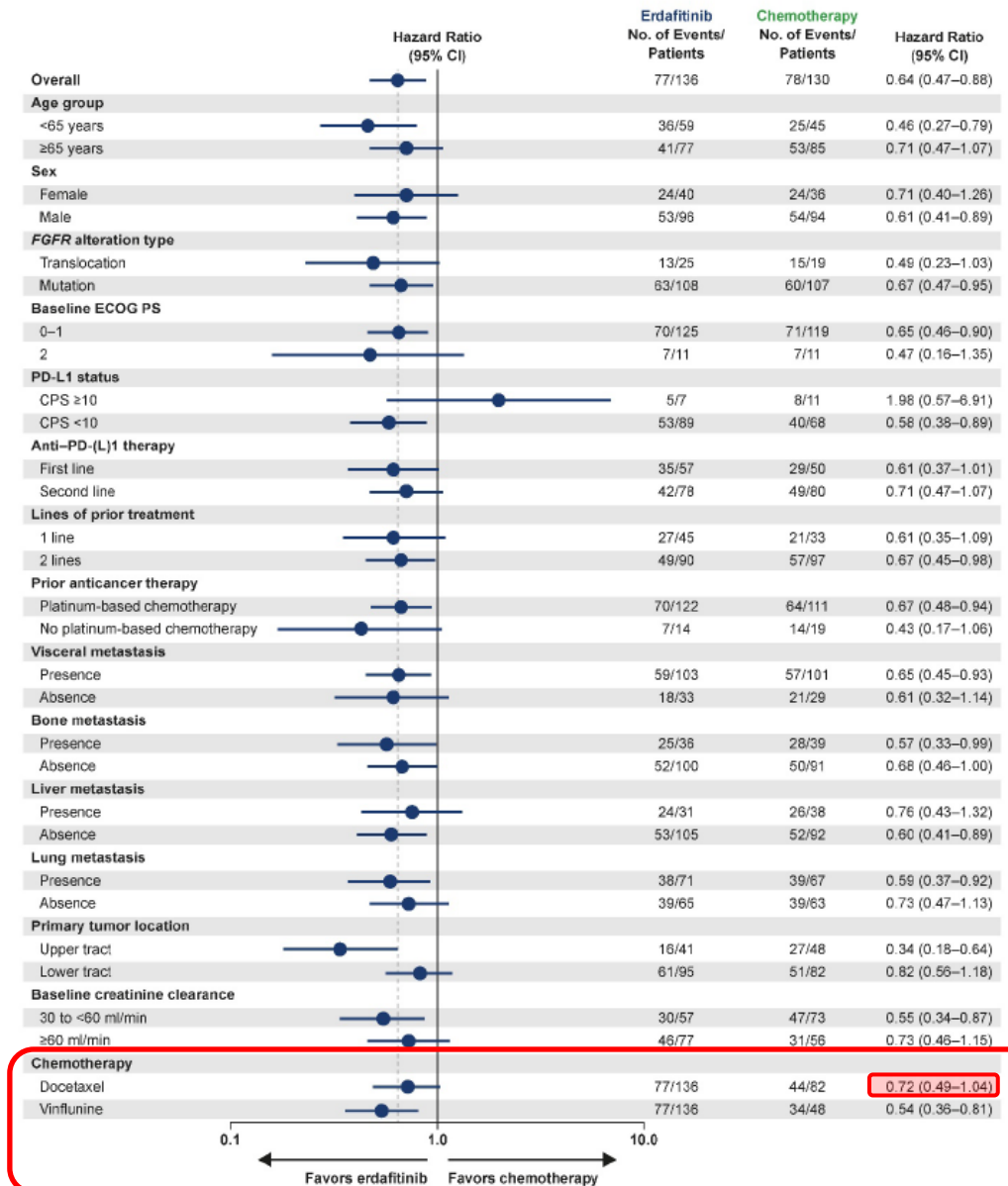
Dauer des Ansprechens (DOR) (investigator-assessed)

Die mediane Ansprechdauer betrug 4.9 Monate (95 % KI, 3.8 bis 7.5) in der Erdafitinib-Gruppe und 5.6 Monate (95 % KI, 2.1 bis 6.0) in der Chemotherapie-Gruppe.

Subgruppenanalysen

OS:

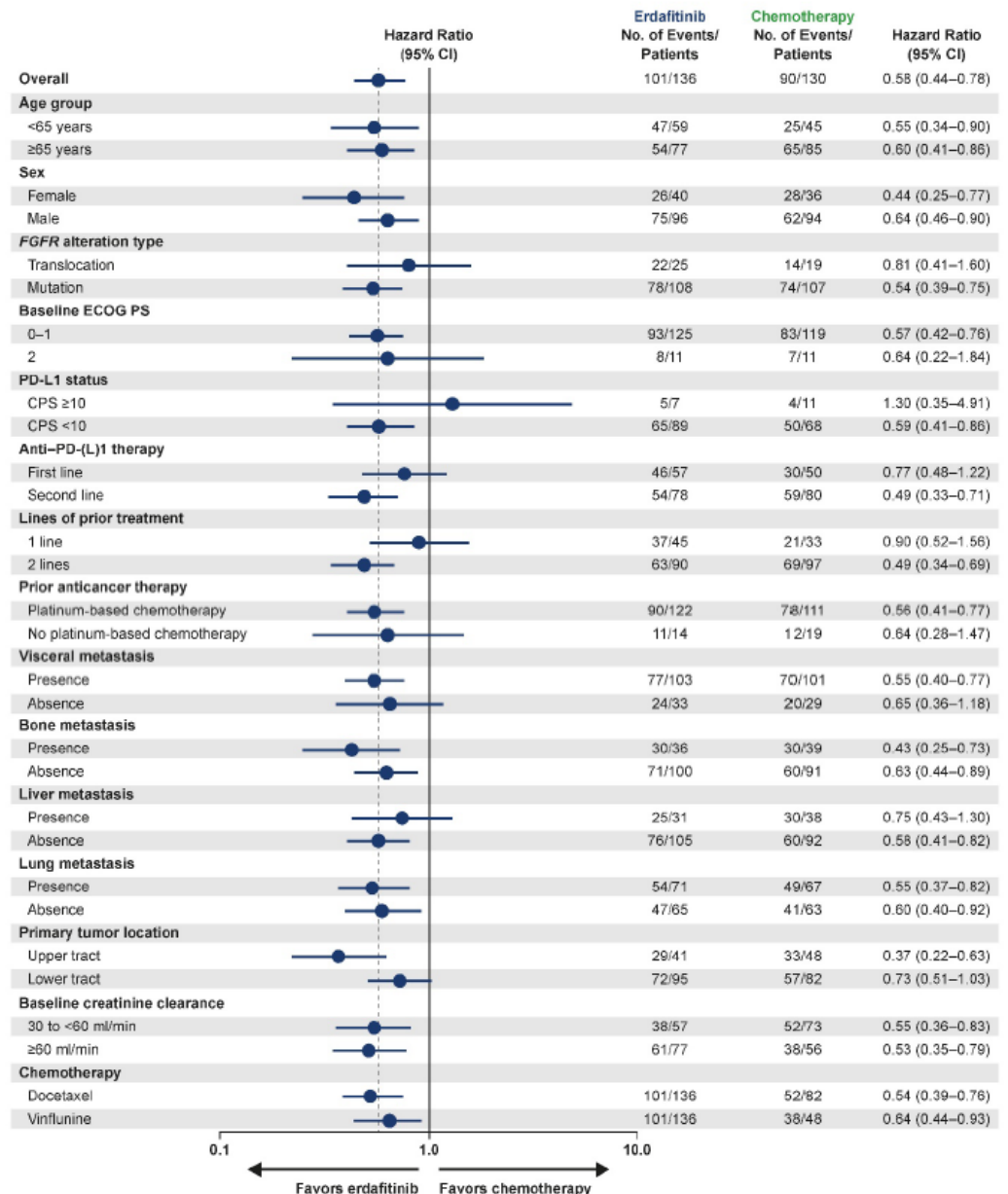
A.



Die Subgruppenanalyse zeigt, dass der Unterschied im OS bei Patienten unter Docetaxel im Vergleich zu Erdafitinib nicht signifikant ist.

PFS:

B.



Sicherheits-relevante Aspekte

Insgesamt erhielten 135 Patienten in der Erdafitinib-Gruppe und 112 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe mindestens eine Dosis der Studienbehandlung. Die mediane Expositionsdauer war bei Erdafitinib länger als bei Chemotherapie (4.8 Monate [Range: 0.2 bis 38.2] gegenüber 1.4 Monaten [Range: 0.03 bis 27.0]).

In der Erdafitinib-Gruppe wurde bei 104 Patienten (77.0 %) die Dosis von 8 auf 9 mg erhöht, und 66 (48.9 %) behielten eine Dosis von 8 mg oder mehr bei, ohne dass die Dosis reduziert wurde.

Bei 45.9 % der Patienten in der Erdafitinib-Gruppe und bei 46.4 % der Patienten in der Chemotherapie-Gruppe traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 3 oder 4 auf.

Tabelle 3: Übersicht der behandlungsbedingten Nebenwirkungen der THOR Studie

Event (behandlungsbedingte Nebenwirkung) n (%)	Balversa (N = 135)	Chemotherapie (N = 112)
Nebenwirkung, alle Schweregrade	131 (97.0)	97 (86.6)
Nebenwirkung Grad ≥ 3	62 (45.9)	52 (46.4)
Schwere Nebenwirkung	18 (13.3)	27 (24.1)
Schwere Nebenwirkung Grad ≥ 3	16 (11.9)	23 (20.5)
Nebenwirkung, welche		
zur Dosisunterbrechung führte	89 (65.9)	22 (19.6)
zur Dosisreduktion führte	89 (65.9)	24 (21.4)
zum Therapieabbruch führte	11 (8.1)	15 (13.4)
zum Tod führte	1 (0.7)	6 (5.4)

Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von mindestens 15% in einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Palmarplantares Erythrodysästhesiesyndrom (9.6%), Stomatitis (8.1%), Onycholyse (5.9%), und Hyperphosphatämie (5.2%) in der Balversa®-Gruppe; sowie Neutropenie (13.4%) und Anämie (6.2%) in der Chemotherapie- Gruppe:

Tabelle 4: Übersicht der unerwünschten Ereignisse der THOR Studie

Event, n (%)	Balversa® (N = 135)		Chemotherapie (N = 112)	
	Alle Grade	Grad ≥ 3	Alle Grade	Grad ≥ 3
Hyperphosphatämie	108 (80.0)	7 (5.2)	0	0
Diarrhö	86 (62.2)	4 (3.0)	19 (17.0)	3 (2.7)
Stomatitis	65 (48.1)	11 (8.1)	14 (12.5)	2 (1.8)
Mundtrockenheit	53 (39.3)	0	4 (3.6)	0
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	41 (30.4)	13 (9.6)	1 (0.9)	0
Dysgeusie	37 (27.4)	1 (0.7)	8 (7.1)	0
Alaninaminotransferase (ALT) erhöht	37 (27.4)	4 (3.0)	4 (3.6)	1 (0.9)
Verstopfung	36 (26.7)	0	31 (27.7)	2 (1.8)
Appetit vermindert	36 (26.7)	4 (3.0)	23 (20.5)	3 (2.7)
Anämie	35 (25.9)	10 (7.4)	36 (32.1)	9 (8.0)
Alopezie	34 (25.2)	1 (0.7)	27 (24.1)	0
Trockene Haut	31 (23.0)	2 (1.5)	5 (4.5)	0
Onycholyse	31 (23.0)	8 (5.9)	1 (0.9)	0
Gewichtsverlust	30 (22.0)	3 (2.2)	3 (2.7)	0
Aspartataminotransferase (AST) erhöht	29 (21.5)	3 (2.2)	3 (2.7)	0
Onychomadesis	28 (20.7)	2 (1.5)	2 (1.8)	0
Nagelverfärbung	24 (17.8)	1 (0.7)	2 (1.8)	0
Trockenes Auge	23 (17.0)	0	2 (1.8)	0
Asthenie	20 (14.8)	2 (1.5)	28 (25.0)	4 (3.6)
Übelkeit	20 (14.8)	2 (1.5)	27 (24.1)	2 (1.8)
Neutropenie	0	0	22 (19.6)	16 (14.3)
Ermüdung	20 (14.8)	0	21 (18.8)	4 (3.6)

Die Zulassungsinhaberin hat klargestellt, dass keine weiteren Studien geplant sind, die die Wirksamkeit von BALVERSA im metastasierten Urothelkarzinom untersuchen. Ebenfalls ist die Verlängerungsphase der THOR-Studie abgeschlossen, deren Resultate die Zulassungsinhaberin eingereicht hat. Die Ergebnisse der Verlängerungsphase zeigen einen konsistenten Nutzen von BALVERSA.

Sicherheit / Verträglichkeit

Laut Fachinformation:

«Das Sicherheitsprofil basiert auf **gepoolten Daten von 1081 Patienten**, die mit BALVERSA in der empfohlenen Anfangsdosis von 8 mg oder höher behandelt wurden, ungeachtet der Tumorentität. Die mediane Therapiedauer betrug 4.01 Monate (Spanne: 0.1 bis 49.4 Monate).

1049 (97,7 %) Patienten berichteten unerwünschte Wirkungen. Die häufigste unerwünschte Wirkung war Hyperphosphatämie (76 %). Bei den mit ≥ 10 % berichteten unerwünschten Wirkungen handelte es sich um Stomatitis (51 %), Diarrhoe (50 %), Mundtrockenheit (43 %), verminderter Appetit (30 %), trockene Haut (28,0 %), palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PPES) (23 %), Alaninaminotransferase (ALT) erhöht (23 %), Dysgeusie (23 %), Aspartataminotransferase (AST) erhöht (21 %), Alopezie (20 %), Onycholyse (19 %), trockenes Auge (18 %), Gewichtsabnahme (15 %), Paronychie (15 %), Nagelverfärbung (14 %), Epistaxis (13 %), zentrale seröse Retinopathie (12 %), Nagelbeschwerden (11 %), Nageldystrophie (11 %) und Kreatinin im Blut erhöht (10 %).

Bei den in 3 % gemeldeten unerwünschten Wirkungen vom **Grad 3 oder höher** handelte es sich um Stomatitis (10 %), palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (6 %), Hyponatriämie (5 %), Onycholyse (5%), Alaninaminotransferase (ALT) erhöht (4 %), Diarrhoe (3 %), verminderter Appetit (3 %), Hyperphosphatämie (3 %) und Aspartataminotransferase (AST) erhöht (3 %).»

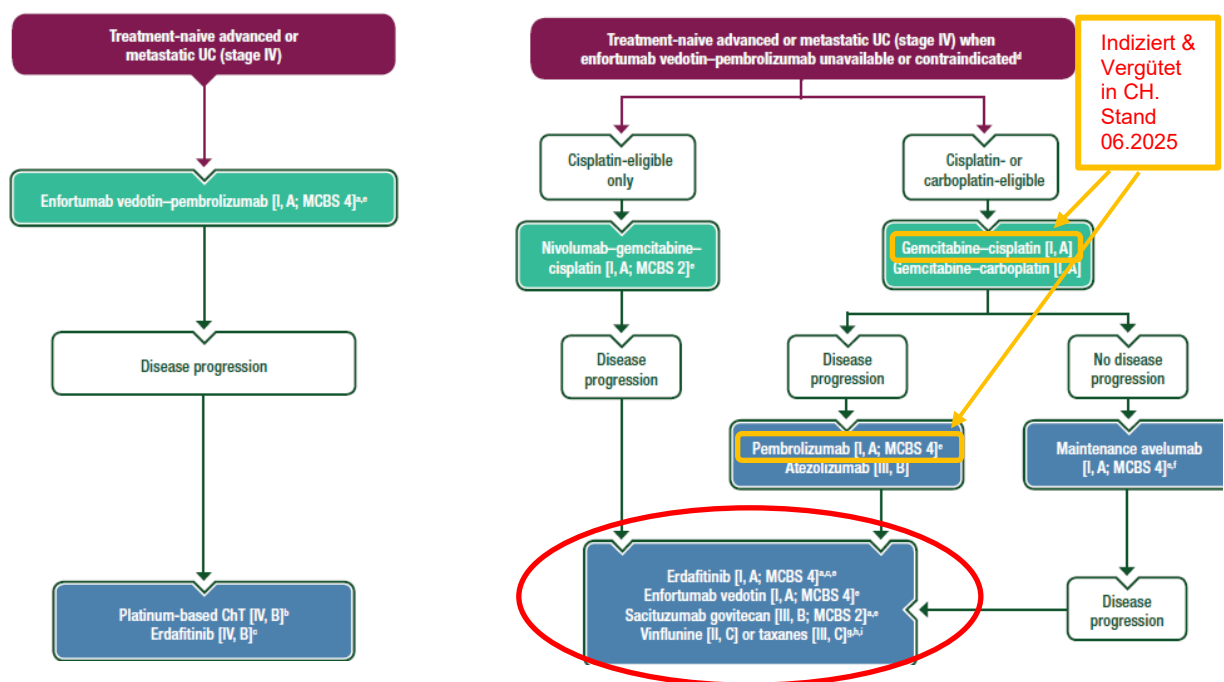
Laut Assessment report der EMA vom 27.06.2024:

“Patients treated in the chemotherapy arm (Cohort 1) of study BLC3001 received either vinflunine or docetaxel (investigators choice). A subgroup analyses (comparison vinflunine vs erdafitinib respectively docetaxel vs erdafitinib) showed that more subjects in the erdafitinib group (41.5%) experienced SAEs compared with the docetaxel subgroup (31.9%), but a lower proportion compared with the vinflunine subgroup (58.1%). A similar pattern was noted for TEAEs leading to death (4.4%, 2.9%, and 11.6%, respectively) and Grade 3-4 AEs (63.0%, 55.1%, 79.1%, respectively).”

Medizinische Leitlinien

ESMO-Guidelines 2024 (T. Powels et al.)

ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma

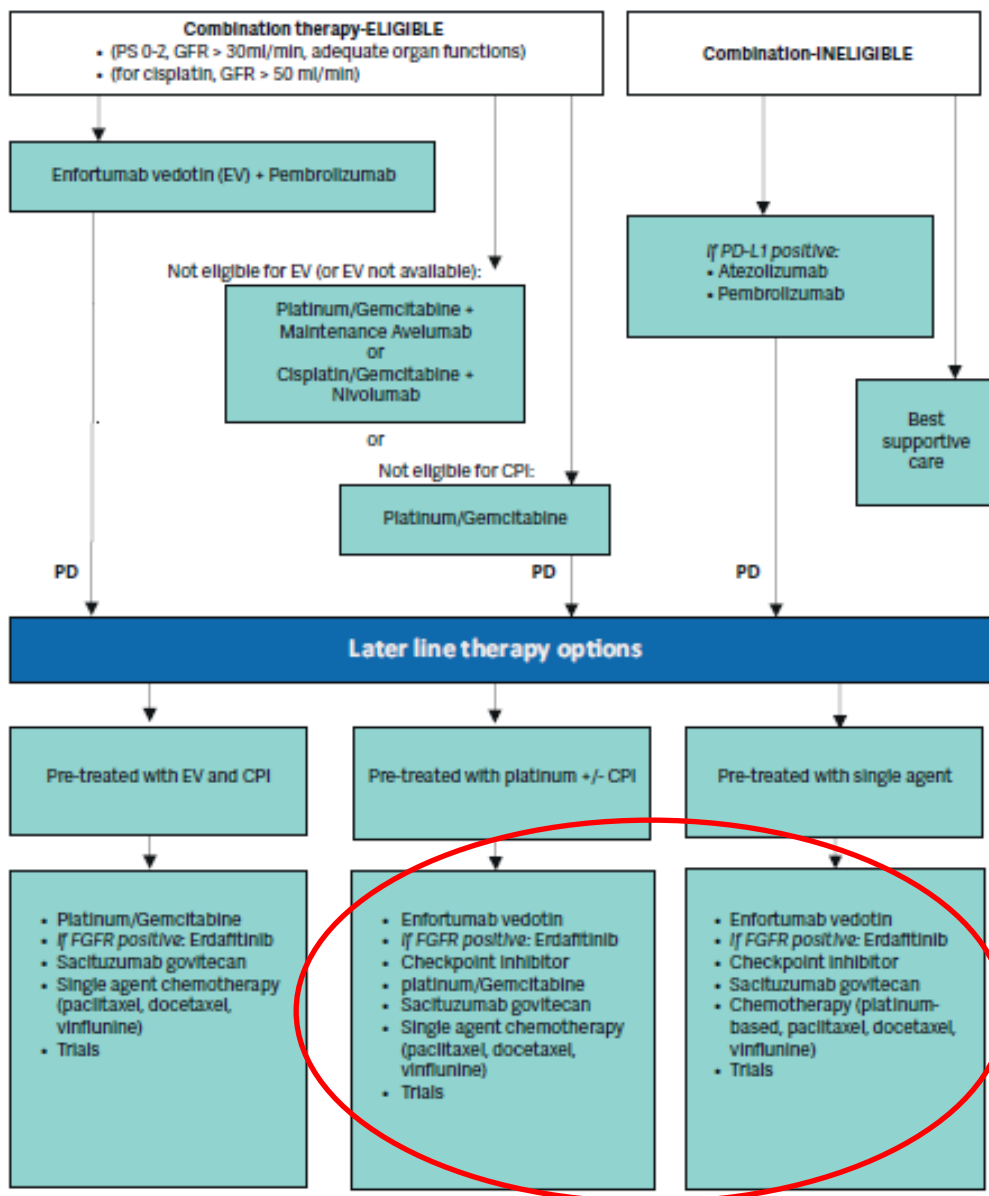


Die ESMO-Guideline empfiehlt die in der Schweiz nicht zugelassenen Kombinationstherapien Enfortumab vedotin-pembrolizumab und Nivolumab-Gemcitabin-Cisplatin als Erstlinienbehandlung. Alternativ wird zur Erstlinienbehandlung eine Platin-basierte Chemotherapie empfohlen. Folgend wird eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie empfohlen. Nach Progress der Checkpoint-Inhibitor-Therapie werden folgende Therapieoptionen empfohlen: Erdafitinib (stark empfohlen, Evidenzgrad I), Enfortumab vedotin (stark empfohlen, Evidenzgrad I), Sacituzumab govitecan (TRODELVY, empfohlen, Evidenzgrad III), sowie Vinflunin (optional, Evidenzgrad II) oder Taxane (optional, Evidenzgrad III).

European Association of Urology 2024: (J.A. Witjes et al.)

EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Figure 7.2: Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer*



*EV = enfortumab vedotin; FGFR = fibroblast growth factor receptor; GFR = glomerular filtration rate;
PS = performance status; CPI=checkpoint inhibitor; PD-L1= programmed deathligand 1; PD= programmed death

Für spätere Therapielinien nach Vortherapie mit Checkpoint-Inhibitoren +/- platinhaltiger Chemotherapie, wird Erdafitinib für Patienten mit geeigneten FGFR-Alterationen als Alternative zur «single agent chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, vinflunine)» und Sacituzumab govitecan empfohlen.

NCCN Guidelines Version 4.2024: Bladder Cancer

Printed by Stephan Isringhausen on 6/18/2024 3:30:54 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024
Bladder Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV) (post-platinum or other chemotherapy) ^c	
Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimen • Pembrolizumab (category 1 post-platinum) ²⁴	Other recommended regimens • Paclitaxel ³⁰ or docetaxel ³¹ • Gemcitabine ¹⁸ • Pembrolizumab and enfortumab vedotin-ejfv (category 2B) ¹⁷
Alternative preferred regimens • Immune checkpoint inhibitor ▶ Nivolumab ²⁵ ▶ Avelumab ^{26,27} • Erdafitinib ^{4,28} • Enfortumab vedotin-ejfv ^{e,29}	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ²² • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁹ • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ²

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV) (post-checkpoint inhibitor)	
Participation in clinical trials of new agents is recommended.	
Preferred regimens for cisplatin ineligible, chemotherapy naïve • Enfortumab vedotin-ejfv ²⁹ • Gemcitabine and carboplatin • Erdafitinib ^{4,28}	Other recommended regimens • Paclitaxel or docetaxel ³¹ • Gemcitabine ¹⁸
Preferred regimens for cisplatin eligible, chemotherapy naïve • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ² • Erdafitinib ^{4,28}	Useful in certain circumstances based on prior medical therapy • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ²² • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁹

For patients who received a first-line platinum-containing chemotherapy followed by immune checkpoint inhibitor maintenance therapy or first-line therapy containing both platinum chemotherapy and an immune checkpoint inhibitor, see subsequent-line options on BL-G 4 of 7.

^c If progression-free survival >12 months after platinum (eg, cisplatin or carboplatin), consider re-treatment with platinum if the patient is still platinum eligible.

^d Only for patients with susceptible *FGFR3* genetic alterations.

^e Indicated for cisplatin ineligible patients who have received one or more prior lines of therapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2024, 5/5/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

[Continued](#)
[References](#)

BL-G
3 OF 7

Printed by Stephan Isringhausen on 6/18/2024 3:30:54 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2024
Bladder Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Subsequent-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV) ^{f,g}		
Participation in clinical trials of new agents is recommended.		
Preferred regimens • Enfortumab vedotin-ejfv (category 1) ^{32,33} • Erdafitinib ^{4,28} (category 1)	Other recommended regimens • Sacituzumab govitecan-hziy ³⁴ • Gemcitabine ¹⁸ • Paclitaxel ³⁰ or docetaxel ³¹ • Ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine ²² • Gemcitabine and paclitaxel ¹⁹ • Gemcitabine and cisplatin ⁴ • DDMVAC with growth factor support ²	Useful in Certain Circumstances regimens • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (HER2-positive, IHC 3+) ⁴⁵

^d Only for patients with susceptible *FGFR3* genetic alterations.

^f Patient should have already received platinum and a checkpoint inhibitor, if eligible.

^g These therapies are appropriate for patients who received a first-line platinum-containing chemotherapy followed by checkpoint inhibitor maintenance therapy or first-line therapy containing both platinum chemotherapy and an immune checkpoint inhibitor.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2024, 5/5/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

[Continued](#)
[References](#)

BL-G
4 OF 7

Onkopedia und S3 Leitlinie (Onkopedia, 2019; S3-Leitlinie Früherkennung, 2020)

Die Onkopedia-Guideline wurde seit 2019, die S3-Leitlinie seit 2020 nicht aktualisiert (Powles et al., 2022). So wird als Erstlinientherapie weiterhin die systematische, platinbasierte Chemotherapie empfohlen, die Kombinationstherapie EV + Pembrolizumab ist nicht erwähnt. Nach platinbasierter Chemotherapie wird eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitor empfohlen. Nach Rezidiv, Refraktärität, Progress, oder Unverträglichkeit auf Therapie mit Checkpoint-Inhibitor wird als Palliativtherapie Monochemotherapie, eine erneute Chemotherapie, oder best supportive care empfohlen. Erdafitinib ist nicht erwähnt.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die THOR-Studie untersuchte die Wirksamkeit von BALVERSA im direkten Vergleich gegenüber Chemotherapie (entweder Docetaxel oder Vinflunin, nach Wahl des Prüfarztes) nach vorherigem Progress unter Checkpoint-Inhibitor-Therapie.

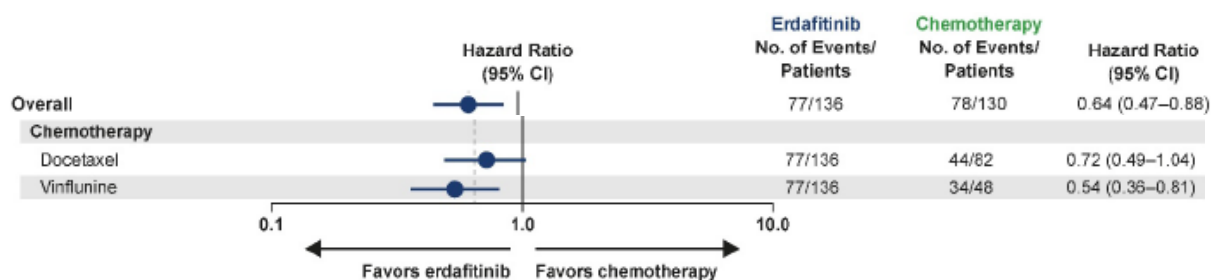
In der Schweiz gibt es kein weiteres zielgerichtetes zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit FGFR-Alterationen.

Laut Angaben der Zulassungsinhaberin, spiegelt sich der in THOR gezeigte hohe Zusatznutzen von BALVERSA gegenüber Chemotherapie (Docetaxel oder Vinflunin) sowohl in der ESMO MCBS als auch im OLU-Tool der Schweizerischen Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte wider.

- Kohorte 1 der THOR-Studie wurde mit einem Score von 4 bewertet (ESMO-MCBS, 2024a).
- OLU-Tool: das höchstmögliche Rating „A“ ergibt sich anhand der Kohorte 1 der THOR-Studie (Loriot et al., 2023)

Bemerkung des BAG:

Vinflunin ist in der Schweiz nicht zugelassen. Die Subgruppenanalyse bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt, dass der Unterschied bei Patienten, die als Chemotherapie Docetaxel erhalten haben, statistisch nicht signifikant ist (HR 0.64 (0.49-**1.04**). Allerdings ist die Fallzahl der Subgruppen deutlich kleiner als die Gesamtzahl, und diese Vergleiche sind nicht statistisch gewertet.



Werden die Sicherheitsdaten von Docetaxel mit Erdafitinib verglichen, zeigt sich, dass mehr Patienten in der Erdafitinib-Gruppe (41.5%) eine schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung hatten im Vergleich zur Docetaxel-Gruppe (31.9%).

Laut Assessment report EMA 27.06.2024:

“Patients treated in the chemotherapy arm (Cohort 1) of study BLC3001 received either vinflunine or docetaxel (investigators choice). A subgroup analyses (comparison vinflunine vs erdafitinib respectively docetaxel vs erdafitinib) showed that more subjects in the erdafitinib group (41.5%) experienced SAEs compared with the docetaxel subgroup (31.9%), but a lower proportion compared with the vinflunine subgroup (58.1%). A similar pattern was noted for TEAEs leading to death (4.4%, 2.9%, and 11.6%, respectively) and Grade 3-4 AEs (63.0%, 55.1%, 79.1%, respectively).”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die THOR-Studie (Kohorte 1) zeigte, dass BALVERSA eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um **4.3 Monate** und des progressionsfreien Überlebens um **2.9 Monate** im Vergleich zur Chemotherapie (entweder Docetaxel oder Vinflunin, nach Wahl der Investigator) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom und spezifischen FGFR-Alterationen erreichte.

- **OS:** Das mediane Gesamtüberleben betrug 12.1 Monate in der Erdafitinib-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [CI], 10.3 bis 16.4) und 7.8 Monate in der Chemotherapie-Gruppe (95 % KI, 6.5 bis 11.1), mit einer geschätzten Hazard Ratio von 0.64 (95 % KI, 0.47 bis 0.88; P=0.005). Die mediane Beobachtungszeit für das Überleben betrug 15.9 Monaten.

- **PFS:** Das mediane PFS betrug 5.6 Monate (95 % KI, 4.4 bis 5.7) in der Erdaftinib-Gruppe und 2.7 Monate (95 % KI, 1.8 bis 3.7) in der Chemotherapiegruppe, mit einem geschätzten Hazard Ratio für Progression oder Tod von 0.58 (95 % KI, 0.44 bis 0.78; P<0.001).

Die ZulassungsinhaberIn hat klargestellt, dass keine weiteren Studien geplant sind, die die Wirksamkeit von BALVERSA im metastasierten Urothelkarzinom untersuchen. Ebenfalls ist die Verlängerungsphase der THOR-Studie abgeschlossen, deren Resultate die ZulassungsinhaberIn eingereicht hat. Die Ergebnisse der Verlängerungsphase zeigen einen konsistenten Nutzen von BALVERSA.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosisstärken & Packungsgrössen:

Erdaftinib wird oral verabreicht und ist in Form von Tabletten erhältlich. Erdaftinib ist in 5 Packungskonfigurationen erhältlich:

- Erdaftinib 3 mg, FI 84 Stk
- Erdaftinib 4 mg, FI 56 Stk
- Erdaftinib 3 mg, FI 56 Stk
- Erdaftinib 5 mg, FI 28 Stk
- Erdaftinib 4 mg, FI 28 Stk

Die angebotenen Dosierungen decken eine Therapie-Initiierung als auch die Erhaltungstherapie ab. Für die Therapieinitiierung wird eine Packung benötigt. Zur Erhaltungstherapie wird pro Therapiezyklus à 4 Wochen für jeden Patienten und jede Dosisstärke ebenfalls eine Packung benötigt. (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Angebotene Erdaftinib Initial- und Erhaltungstherapiedosen.

Behandlungsphase	Packung	Dosis und Therapie-Reichweite
Therapie-Initiierung	Erdaftinib 4mg, FI 28 Stk	8mg, 14 Tage
Erhaltungstherapie	Erdaftinib 3mg, FI 84 Stk	9mg, 28 Tage
Erhaltungstherapie	Erdaftinib 4mg, FI 56 Stk	8mg, 28 Tage
Erhaltungstherapie	Erdaftinib 3mg, FI 56 Stk	6mg, 28 Tage
Erhaltungstherapie	Erdaftinib 5mg, FI 28 Stk	5mg, 28 Tage
Erhaltungstherapie	Erdaftinib 4mg, FI 28 Stk	4mg, 28 Tage

Dosierung:

Die empfohlene Anfangsdosis von Erdaftinib beträgt 8 mg einmal täglich für die ersten 2 Therapiewochen. Diese Dosis kann basierend auf der individuellen Verträglichkeit und dem Ansprechen des Patienten auf bis zu 9 mg einmal täglich erhöht werden. Die Dosis sollte so bald wie möglich auf 9 mg täglich erhöht werden, wenn die Serumphosphatkonzentration (PO₄) < 9.0 mg/dl beträgt und keine arzneimittelbedingte Toxizität auftritt. Bei arzneimittelbedingter Toxizität ist die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Tabelle 6). Die Mehrheit (84.0%) aller durch Erdaftinib Therapie verursachten behandlungsbedingten Nebenwirkungen von klinischer Bedeutung wurden im ersten Therapiemonat beobachtet.

Tabelle 6: Erdafitinib Dosisreduktions-Schema.

Referenzdosis	1. Reduktion	2. Reduktion	3. Reduktion	4. Reduktion	5. Reduktion
9 mg (drei Filmtabletten zu 3 mg)	8 mg (zwei Filmtabletten zu 4 mg)	6 mg (zwei Filmtabletten zu 3 mg)	5 mg (eine Filmtablette zu 5 mg)	4 mg (eine Filmtablette zu 4 mg)	Abbruch
8 mg (zwei Filmtabletten zu 4 mg)	6 mg (zwei Filmtabletten zu 3 mg)	5 mg (eine Filmtablette zu 5 mg)	4 mg (eine Filmtablette zu 4 mg)	Abbruch	--

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA Assessment report 27.06.2024

“Efficacy claims are based on the single pivotal phase 3 study ‘BLC3001 cohort 1’ being performed in line with CHMP scientific advice from 2017 (before study start).

The study treatment is intended for patients harbouring FGFR3 alterations.

A statistically significant and clinically relevant survival advantage in the experimental arm over the chemotherapy arm has been demonstrated. The RCT met its primary endpoint of OS, showing statistical and clinically significant improvement in favour of erdafitinib monotherapy over single agent chemotherapy (docetaxel or vinflunine). This outcome is supported by analysis of the key secondary endpoints of PFS and ORR.

Clinical benefit in the all-comer population of study BLC3001 (cohort 1) is robustly shown. The vast majority of the patients received prior platinum-based chemotherapy and efficacy data in platinum-naïve patients is limited. However, platinum-naïve subpopulation efficacy data were analysed in a post-hoc defined across trial comparison for RCT BLC3001 cohort 1, SAT BLC2001 and SAT BLC2002 and showed consistent objective responses with the population with prior platinum. Results for ORR, OS and PFS in the post-hoc analysis were overall comparable to the results from the pivotal RCT BLC3001 for the ITT-population.

Due to the open-label design of the study and the imbalanced censoring, no benefit claims can be supported by available PRO data reported in study BLC3001. This includes the key secondary endpoint of TUSD-3, which is not established as a validated PRO measure and its clinical relevance remains unclear.

Erdafitinib showed high incidence and high level of seriousness of the safety events reported. The main safety risks of erdafitinib are hyperphosphataemia, central serous retinopathy, eye disorders (other than CSR), nail and skin disorders, gastrointestinal disorders and embryofoetal toxicity.

Risks from erdafitinib treatment in the intended patient population are clinically relevant, but manageable with treatment interruption and dose modifications, which occurred frequently (82%). Incidence of treatment discontinuation due to AEs were lower compared to the chemotherapy group.”

FDA 2024

«Efficacy was evaluated in Study BLC3001 Cohort 1, a randomized, open-label trial of 266 patients with LA/mUC harboring selected FGFR3 alterations who had received 1-2 prior systemic treatments, including a PD-1 or PD-L1 inhibitor. Patients were randomized 1:1 to receive erdafitinib or investigator’s choice of chemotherapy (docetaxel or vinflunine). [...] Statistically significant improvements in OS, PFS, and ORR were demonstrated for erdafitinib compared with chemotherapy. Median OS was 12.1 months (95% CI: 10.3, 16.4) for patients who received erdafitinib and 7.8 months (95% CI: 6.5, 11.1) for those who received chemotherapy (hazard ratio [HR] 0.64 [95% CI: 0.47, 0.88]; p-value=0.0050). Median PFS was 5.6 months (95% CI: 4.4, 5.7) for patients who received erdafitinib and 2.7 months (95% CI:

1.8, 3.7) for those who received chemotherapy (HR 0.58 [95% CI: 0.44, 0.78]; p-value=0.0002). Confirmed ORR was 35.3% (95% CI: 27.3, 43.9) for those who received erdafitinib and 8.5% (95% CI: 4.3, 14.6) for those who received chemotherapy (p-value<0.001). »

Beurteilung ausländischer Institute

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWi & G-BA): Beschlussfassung: Mitte Juni 2025

NICE-Guideline 12 May 2025

1 Recommendation

1.1 Erdafitinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable or metastatic urothelial cancer with susceptible FGFR3 genetic alterations in adults after at least 1 line of treatment for unresectable or metastatic cancer that included a PD-1 or PD-L1 inhibitor. Erdafitinib is only recommended if the company provides it according to the [commercial arrangement](#).

HAS France, janvier 2025:

Place dans la stratégie thérapeutique	BALVERSA (erdafitinib), en monothérapie est un traitement de : – troisième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et un anti PD-1 ou un anti PD-L1 ; – Ou deuxième ligne après un traitement d'entretien par BAVENCIO (avélumab), Chez les patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique. On ne dispose à ce jour d'aucune donnée clinique robuste permettant de préciser la place de l'erdafitinib par rapport à l'enfortumab vedotin au même stade de la prise en charge. La Commission considère que BALVERSA (erdafitinib) n'a pas de place dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données cliniques disponibles.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un

	inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique » – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport aux chimiothérapies. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de BALVERSA (erdafitinib) par rapport à la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine), dans une étude de phase III randomisée en ouvert, en termes de survie globale, avec un HR = 0,64 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,88]) et en survie sans progression (HR = 0,58 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,78]) ; – du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ; et malgré : – un profil de toxicité marqué par la survenue de rétinopathie séreuse centrale, des réactions dermatologiques et des muqueuses (syndrome main-pieds, stomatite et onycholyse), hyponatrémies et hyperphosphatémies graves ; – une absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie ; – l'absence de données comparatives robustes versus l'enfortumab vedotin, traitement déjà disponible dans le traitement des patients atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de sels de platine et anti PD-1 ou anti PD-L1. L'absence de comparaison directe est néanmoins justifiée à la date de la présente évaluation du fait de leurs développements concomitants ; la Commission considère que BALVERSA 3 mg, 4 mg, 5 mg (erdafitinib), comprimés pelliculés, apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux chimiothérapies dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le cadre d'un traitement non résécable ou métastatique. Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat ein Expertengutachten zur Verfügung gestellt.

Nachfolgend werden die Hauptempfehlungen wiedergegeben:

- Für die Behandlung im mUC stellt Platin-basierte Chemotherapie eine valide Option mit eingeschränktem mOS dar.
- Als platin-basierter Anteil dieser platin-basierten Chemotherapie ist in der Schweiz einzig Cisplatin zugelassen. Da etwa 50% der Patienten kontraindiziert sind, wird oft Carboplatin verwendet. Carboplatin-basierte Chemotherapie hat tiefere Ansprechraten als Cisplatin-basierte Chemotherapien.
- Die Therapielandschaft hat sich aufgrund neuer Studien wie EV-302 (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) und Checkmate 901 (Nivolumab + Gemcitabine–Cisplatin) verändert, was sich in aktuellen Guidelineempfehlungen zur Erstlinienbehandlung widerspiegelt.
- Dies führte auch zu Umwälzungen in späteren Therapielinien. Formal ist die Cisplatin-basierte Chemotherapie als Zweitlinienbehandlung zugelassen, es fehlen jedoch randomisierten Studien zu diesem Vorgehen. Der Einsatz toxischer Chemotherapie ist kritisch zu hinterfragen und es sollten Therapiealternativen gefunden werden.

- Die klinischen Daten von Erdaftinib führten zur Empfehlung von Erdaftinib als Zweitlinienbehandlung nach Therapie mit EV-Pembro bei Vorliegen von FGFR3 Alterationen.

Die Wirksamkeit von Erdaftinib im mUC nach Vortherapie mit einem Checkpoint Inhibitor wurde in Kohorte 1 der Phase III THOR Studie gezeigt. Persönliche Erfahrungen im Rahmen des «Early Access Programs» spiegeln diese Daten wider.

Medizinischer Bedarf

In der für BALVERSA zugelassenen Indikation (*Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem*

Urothelkarzinom (UC) und FGFR3-Alteration (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3), bei denen die Erkrankung nach einem PD-(L)1-Inhibitor (Programmed Death Receptor-1- bzw. Programmed Death-Ligand 1-Inhibitor) fortgeschritten ist, sowie nach einer platinhaltigen Chemotherapie, wenn diese dafür geeignet sind) empfehlen die aktuellen Guidelines den Einsatz von Erdaftinib (wenn FGFR positiv), und - unabhängig vom FGFR Status - Enfortumab Vedotin (PADCEV), Sacituzumab govitecan (TRODELVY) oder eine single agent Chemotherapie mit Taxanen od. Vinflunin.

In der Schweiz ist Enfortumab vedotin (PADCEV) eine zugelassene 3. Linientherapie für das inoperable, lokal fortgeschrittene und metastasierte Urothelkarzinom. PADCEV ist jedoch nicht auf der SL aufgeführt und wird somit nicht vergütet (Ausnahme bei der Einzelfallvergütung).

Paclitaxel, Docetaxel und Sacituzumab govitecan sind für diese Indikation nicht zugelassen. Sie sind jedoch in der SL gelistet und können in dieser Indikation *off-label* vergütet werden.

Vinflunin ist in der Schweiz nicht zugelassen und wird daher nicht vergütet.

Es besteht weiterhin ein grosser medizinischer Bedarf an wirksamen und effektiven Therapieoptionen, welche die Krankheit kontrollieren und das Überleben verlängern.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die von der ZulassungsinhaberIn vorgeschlagenen Dosierungen erfordern die Verwendung von drei Tabletten pro Tag (zu 3 mg) resp. zwei Tabletten pro Tag (zu 4 mg), um die übliche Dosierung von 9 mg resp. 8 mg zu erreichen.

Die verschiedenen internationalen Guidelines empfehlen einen ähnlichen Platz für BALVERSA, d.h. second- and later-line (2nd+ -setting) bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC) und FGFR3-Alteration (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3), bei denen die Erkrankung nach einem PD-(L)1-Inhibitor (Programmed Death Receptor-1- bzw. Programmed Death-Ligand 1-Inhibitor) fortgeschritten ist, unabhängig von einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Bei BALVERSA hat sich das BAG auf den Stellenwert in der Therapie entsprechend den zugelassenen und vergüteten Behandlungsmöglichkeiten konzentriert. Angesichts der neuen Zulassungen für KEYTRUDA und PADCEV in der Indikation nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC) ist das BAG jedoch der Ansicht, dass der Platz von BALVERSA derzeit nicht definitiv definiert ist und in den nächsten drei Jahren neu bewertet werden muss.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Balversa 3 mg, FI 56 Stk	Fr. 9'466.95	Fr. 10'020.90

Balversa 3 mg, FI 84 Stk	Fr. 9'466.95	Fr. 10'020.90
Balversa 4 mg, FI 28 Stk	Fr. 9'466.95	Fr. 10'020.90
Balversa 4 mg, FI 56 Stk	Fr. 9'466.95	Fr. 10'020.90
Balversa 5 mg, FI 28 Stk	Fr. 9'466.95	Fr. 10'020.90

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.06.2028

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

BALVERSA als Monotherapie wird vergütet für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) mit FGFR3-Alteration, bei denen die Erkrankung nach einem PD-(L)1-Inhibitor (Programmed Death Receptor-1- bzw. Programmed Death-Ligand 1-Inhibitor) fortgeschritten ist, sowie nach einer platinhaltigen Chemotherapie, wenn diese dafür geeignet sind. Nicht mehr als zwei vorherige systemische Behandlungen.

Die Behandlung von BALVERSA erfolgt bis zur Progression der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität. Falls es unter BALVERSA-Therapie zu einer Progression kam, soll BALVERSA in derselben Indikation in nachfolgenden Therapielinien nicht mehr vergütet werden.

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogenen Packung BALVERSA einen festgeschriebenen Anteil des FAP zurück.

Die Zulassungsinhaberin gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21854.01. „

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Wirtschaftlichkeit von BALVERSA wird 12 Monate nach Aufnahme in die SL anhand von APV und TQV überprüft. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres der Aufnahme das Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und aktuelle Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird BALVERSA per 01. Juli 2026 aus der SL gestrichen.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (für den 1. Termin EAK 2028) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von BALVERSA ab dem 01. Juli 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30.06.2028.