

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nivolumab (OPDIVO®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 Y**

*Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder  
metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit  
Cisplatin und Gemcitabin*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	106
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	111
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	112
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	113

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: ICD-O – Tumoren des Urothels [1].....	14
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinome der Harnblase [1].....	15
Tabelle 3-3: Einteilung der Tumorstadien des Urothelkarzinoms der Harnblase entsprechend der TNM-Klassifikation [1] .....	16
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68) im Jahr 2019 .....	22
Tabelle 3-5: Anteile der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome gemäß einzelner Landeskrebsregister .....	22
Tabelle 3-6: Inzidenz des Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege im Jahr 2019.....	25
Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68).....	29
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-9: Inzidente Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der ableitenden Harnwege im Jahr 2024.....	32
Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung der Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms bei Erstdiagnose entsprechend den Landeskrebsregistern .....	33
Tabelle 3-11: Berechnung des Anteils an Patient:innen mit einem Urothelkarzinom mit einer Tumorprogression in das Tumorstadium IV nach einer potenziell kurativen Behandlung.....	36
Tabelle 3-12: Quellen zu systemischen Erstlinientherapien bei Patient:innen mit einem metastasierten Urothelkarzinom.....	37
Tabelle 3-13: Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die eine cisplatinbasierte Erstlinien-Chemotherapie erhalten.....	38
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr.....	68
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	74
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	74
Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	75
Tabelle 3-24: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) .....	76
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	79
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	109
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	112

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz des Urothelkarzinoms für das Jahr 2019 [eigene Darstellung] .....	24
Abbildung 3-2: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) bis zum Jahr 2029 .....	26
Abbildung 3-3: Entwicklung der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68) bis zum Jahr 2029.....	27
Abbildung 3-4: Entwicklung der Inzidenzen der Karzinome der ableitenden Harnwege .....	28
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab.....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMS	Bristol Myers Squibb
COVID-19	<i>Coronavirus-disease-2019</i>
DSF	Durchstechflasche
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	<i>Graft-versus-host disease</i>
HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
ICD-O	<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>
IU	<i>International Unit</i>
KOF	Körperoberfläche
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ( <i>Marketing Authorization Holder</i> )
MIUC	muskelinvasives Urothelkarzinom ( <i>Muscle-invasive Urothelial Cancer</i> )
PASS	Sicherheitsstudie nach Markteinführung ( <i>Post-authorisation safety study</i> )
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
pT	pathologische Tumorkategorie
pN	pathologischer Lymphknotenstatus
PZN	Pharmazentralnummer
Q2W	zweiwöchentlicher Behandlungsmodus
Q4W	vierwöchentlicher Behandlungsmodus
RMP	Risikomanagement-Plan
RKI	Robert Koch-Institut

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
TUR-B	transurethrale Resektion der Blase
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nivolumab ist in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert [1].

Bristol Myers Squibb (BMS) zieht im vorliegenden Dossier folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) heran:

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 19.09.2022 hat ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Geschäftsstelle des G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-158). Im Rahmen des Beratungsgesprächs und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde BMS die zVT für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, mitgeteilt [2].

In einem Schreiben vom 29.03.2023 wurde BMS vom G-BA darüber informiert, dass die zVT auf Basis einer erneuten Bewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse neu bestimmt worden ist und damit von der im Beratungsgespräch vom G-BA mitgeteilten zVT abweicht. Entsprechend diesem Schreiben lautet die zVT wie folgt [3]:

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

Das Schreiben des G-BA enthielt weiterhin den folgenden Hinweis zur zVT:

*„Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.“*

Nivolumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zugelassen [1]. Die Festlegung der zVT bleibt hiervon unberührt. BMS stimmt der Festlegung der zVT durch den G-BA zu.

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Das beschriebene Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde aus der Fachinformation entnommen [1]. Die dargestellte zVT entspricht der vom G-BA festgelegten zVT und wurde aus dem Schreiben des G-BA vom 29.03.2023 zur Änderung der im Beratungsgespräch vom 19.09.2022 festgelegten zVT zitiert (Beratungsanforderung 2022-B-158) [3]. Da der Einschätzung des G-BA hinsichtlich der zVT gefolgt wird, ist die Angabe weiterer Referenzen an dieser Stelle nicht erforderlich.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-158.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2022-B-158.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Urothelkarzinome sind maligne Tumore der mehrschichtigen Epithelschicht (Urothel), die das Nierenbecken, die Harnleiter (Ureter), die Harnblase und Teile der Harnröhre (Urethra) auskleidet. Je nachdem welches Urothel betroffen ist, unterscheidet die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM), bösartige Neubildungen des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), der Harnblase (C67) sowie sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68, inkl. Urethra). Etwa 90 % der Urothelkarzinome sind in der Harnblase lokalisiert, es handelt sich folglich um Harnblasenkarzinome [1].

Urothelkarzinome sind durch eine besondere Aggressivität bzgl. der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit charakterisiert. So rezidivieren oberflächliche Harnblasenkarzinome in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Differenzierungsgrad in bis zu 78 % der Fälle nach ausschließlich transurethraler Resektion der Blase (TUR-B) innerhalb von 5 Jahren [2]. Zudem erleiden bis zu 45 % der betroffenen Patient:innen innerhalb von 5 Jahren einen Progress zu einem höheren Tumorstadium [2]. Liegt ein muskelinvasives Urothelkarzinom vor, zeigt sich bei 29 % aller Patient:innen mit einem lokal begrenzten Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie (operative Entfernung der Harnblase und umliegender Gewebe) eine systemische Tumorprogression mit Metastasen [3]. Beim unbehandelten metastasierten Urothelkarzinom beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit weniger als 6 Monate [1]. Durch eine systemische cisplatinbasierte Chemotherapie kann die mediane Gesamtüberlebenszeit zwar auf 12 – 16 Monate verlängert werden, dennoch handelt es sich um eine palliative Therapie [1]. Trotz neuerer Diagnose- und Therapieoptionen ist der therapeutische Bedarf insbesondere für die fortgeschrittenen Stadien des Urothelkarzinoms entsprechend hoch.

#### **Erkrankungsursachen**

Verschiedene Faktoren werden als ursächlich für das Urothelkarzinom angesehen. Die derzeitigen Erkenntnisse über potenzielle Risikofaktoren stammen größtenteils von Urothelkarzinomen der Harnblase, die die überwiegende Mehrheit der Fälle ausmachen. Bis heute gibt es keine Hinweise darauf, dass die Ursachen von Urothelkarzinomen außerhalb der Harnblase von denen für die Harnblase bekannten Ursachen abweichen [1].

Einer der Hauptrisikofaktoren ist die Exposition gegenüber **aromatischen Aminen**. Die Exposition findet dabei in der Regel indirekt durch spezifische Stoffe wie bspw. Azofarbstoffe statt, die erst im Körper zu aromatischen Aminen verstoffwechselt werden [1]. Insbesondere betroffen sind Berufsgruppen, die häufig mit Azofarbstoffen hantieren, wie z. B. Maler:innen und Lackierer:innen. In diesem Zusammenhang wird oftmals von einer Berufskrankheit ausgegangen, die bei Vorliegen spezifischer Kriterien durch die Berufsgenossenschaften als solche anerkannt wird. Generell unterscheidet sich das krebsauslösende Potenzial der einzelnen Substanzen maßgeblich. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft veröffentlicht hierzu eine Liste mit den entsprechenden Substanzen sowie einer Einschätzung ihres krebsauslösenden Potenzials [4]. Die berufliche Exposition mit den krebsauslösenden aromatischen Aminen variiert zwischen einzelnen Ländern erheblich, ist aber insgesamt in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen [1, 5].

Neben aromatischen Aminen können auch bestimmte **Arzneistoffe** die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms fördern. In diesem Zusammenhang werden insbesondere Cyclophosphamid, Chlornaphazin, Phenazetin und Aristolochiasäure als relevante pharmakologische Substanzen genannt. Von diesen Substanzen wird lediglich Cyclophosphamid noch eingesetzt, da Chlornaphazin seit 1963 nicht mehr im Handel verfügbar ist, Phenazetin im Jahr 1986 in der Bundesrepublik Deutschland die Zulassung entzogen wurde und Aristolochiasäure im Jahr 1987 verboten wurde [1].

Darüber hinaus gibt es verschiedene **iatrogene Faktoren**, die das Risiko für die Entstehung eines Urothelkarzinoms erhöhen. Von besonderem Interesse sind dabei Patient:innen, die vor Jahrzehnten bspw. im Rahmen der Behandlung eines Zervixkarzinoms eine Bestrahlung erhielten. Generell gilt hinsichtlich der Entstehung eines Harnblasenkarzinoms insbesondere eine Strahlentherapie im kleinen Becken als potenziell ursächlich [1].

Als wesentliche Ursache für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms und als validierter Risikofaktor gilt auch das **Rauchen** von Zigaretten. Dabei steigt das Risiko sowohl mit der Dauer des Rauchens als auch mit der Anzahl der Zigaretten, wobei die Abstinenz vom Rauchen einen weiteren Anstieg des Risikos verhindert [1, 6, 7].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass auch **chronische Entzündungen** der Harnblase die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms begünstigen können. Erfahrungsgemäß ist das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms hierbei jedoch höher als das für die Entstehung eines Urothelkarzinoms [1, 8].

Es liegen derzeit keine Daten vor, die auf eine spezielle genetische Prädisposition für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen schließen lassen. Eine Ausnahme hiervon sind spezifische genetische Syndrome, die bspw. mit einem erhöhten Auftreten verschiedener Karzinome assoziiert sind (z. B. Lynch-Syndrom) [1].

### **Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten**

Das Urothelkarzinom ist durch eine starke Geschlechts- und Altersabhängigkeit geprägt. So erkranken laut Robert Koch-Institut (RKI) Männer 2,8 mal so häufig an einem Urothelkarzinom

wie Frauen [9]. Die Inzidenz steigt zudem mit zunehmendem Alter kontinuierlich an: Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren [1]. Die Altersabhängigkeit der Inzidenz ist bei Männern deutlich stärker ausgeprägt als bei Frauen. Dafür ist das Urothelkarzinom bei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist weiter fortgeschritten als bei Männern [1].

Nur in seltenen Fällen treten Urothelkarzinome der Harnblase vor dem 20. Lebensjahr auf. Bei den wenigen Fällen von Harnblasenkarzinomen in diesem Alter handelt es sich primär um mesenchymale Tumoren (oft Rhabdomyosarkome). Bis zum 25. Lebensjahr ist die Verteilung der Inzidenz zwischen Männer und Frauen zudem gleich [1].

## Erkrankung und Klassifikation

### *Symptomatik*

Als charakteristische klinische Symptome bzw. Befunde für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms zählen neben Mikro- und (schmerzloser) Makrohämaturie auch eine positive Urinzytologie sowie verschiedene unspezifische Reizsymptome (z. B. häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen [Pollakisurie], Drangsymptomatik oder erschwertes und / oder schmerzhaftes Ablassen [Dysurie]) [1].

Das häufigste Symptom bei Patient:innen mit Harnblasenkarzinom ist die **Makrohämaturie**, die je nach Studie bei 68 – 98 % der Betroffenen zu beobachten ist [1, 10-12]. Bei einigen Patient:innen mit Harnblasenkarzinom tritt auch eine **Mikrohämaturie** auf. Insgesamt liegt bei 10 – 15 % der Patient:innen mit Mikrohämaturie ein Karzinom der Harnblase bzw. der ableitenden Harnwege vor [1, 13-15].

Darüber hinaus weisen etwa 20 – 25 % der betroffenen Patient:innen eine irritative Symptomatik auf. Zu den Symptomen gehören Pollakisurie, Drangsymptomatik und Dysurie [1, 16, 17]. Ursächlich für die irritative Symptomatik ist in nahezu der Hälfte aller Fälle (40 %) eine begleitende Harnwegsinfektion. Als weitere mögliche Ursachen der irritativen Symptomatik werden eine Reduktion der Blasenkapazität, eine Blasenhalsostruktion durch lokales Tumorwachstum, tumorbedingte Schmerzen, eine Tumornekrose mit begleitender unspezifischer Entzündung oder ein *Carcinoma in situ* diskutiert [1, 18].

Bei Patient:innen mit disseminierter Erkrankung wird die Symptomatik vor allem durch die auftretenden Metastasen bestimmt, oft verbunden mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands [1].

### *Klassifizierung der Krankheitsschwere*

Die Weltgesundheitsorganisation veröffentlichte im Jahr 2016 eine aktualisierte Zusammenfassung der Tumorentitäten des Urothels (siehe Tabelle 3-1) [1]. Darin werden die Tumorstadien der Urothelkarzinome anhand der TNM-Klassifikation (T: Tumor, N: Regionale Lymphknoten, M: Fernmetastasen) unterschieden (siehe Tabellen 3-2 und 3-3) [1].

Tabelle 3-1: ICD-O – Tumoren des Urothels [1]

Tumorart	ICD-Schlüssel
<b>Invasives Urothelkarzinom</b>	
<i>Nested</i> einschließlich großzellig <i>nested</i> Mikrozystisch	8120/3
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid/Siegelringzellig/Diffus Sarkomatoid	8122/3
Riesenzellig	8031/3
Gering differenziert Lipid-reich Klarzellig	8020/3
<b>Nicht invasive urotheliale Läsionen</b>	
Urotheliales <i>Carcinoma in situ</i>	8120/2
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig ( <i>low grade</i> )	8130/2
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig ( <i>high grade</i> )	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potenzial	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom Urotheliale Proliferation mit unklarem malignem Potential Urotheliale Dysplasie	8121/0
ICD-O: <i>International Classification of Diseases for Oncology</i>	

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms soll die Stadieneinteilung bei betroffenen Patient:innen anhand der aktuellen UICC-Klassifikation vorgenommen werden (siehe Tabellen 3-2 und 3-3) [1]. Zusätzlich soll eine Einteilung in klinische Stadien entsprechend der T-Kategorien in

- **Nicht muskelinvasive Urothelkarzinome** (pTis, pTa, pT1) und
- **Muskelinvasive Urothelkarzinome** ( $\geq$  pT2)

erfolgen. Das kleine „p“ kennzeichnet dabei die pathologische Klassifikation bzw. postoperative histopathologische Klassifikation [1]. Generell breiten sich die Tumoren des Urothels von der Innenseite der ableitenden Harnwege nach außen aus. Nicht muskelinvasive Urothelkarzinome befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose ausschließlich oberflächlich; eine Infiltration der angrenzenden Muskelschicht, der *Muscularis propria*, hat noch nicht stattgefunden. Im Gegensatz dazu dringt ein muskelinvasives Urothelkarzinom in die *Muscularis propria* ein. Gemäß der TNM-Klassifikation zählen alle Tumoren mit  $\geq$  pT2 zu den muskelinvasiven Urothelkarzinomen [1].

Von besonderer Bedeutung sind postoperativ der pathologische Tumorstatus hinsichtlich lokaler Eindringtiefe (pT) und der pathologische Lymphknotenstatus (pN). Insbesondere nach radikaler Zystektomie werden diese beiden Merkmale als die wichtigsten Prognosefaktoren für das rezidivfreie und das krankheitsspezifische Überleben angesehen [1].

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinome der Harnblase [1]

<b>Klassifikation</b>	<b>Tumor</b>
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in <i>Muscularis propria</i> ein:
T2a	Tumor dringt in oberflächliche <i>Muscularis propria</i> ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in <i>Muscularis propria</i> ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand:
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem/einem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliaceale oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliaceale oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der <i>Arteria iliaca communis</i>
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nichtregionäre Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen



Tabelle 3-3: Einteilung der Tumorstadien des Urothelkarzinoms der Harnblase entsprechend der TNM-Klassifikation [1]

<b>Stadien-Einteilung</b>			
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

### **Diagnose**

Bis heute stehen keine diagnostischen Marker zur Verfügung, die eine zuverlässige Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms erlauben. Entsprechend wird eine Diagnose in der Regel bei auftretender Symptomatik gestellt. Im Rahmen der Primärdiagnostik finden neben einer Urinzytologie (Nachweis maligner Urothelzellen) verschiedene bildgebende Verfahren Anwendung. Während „*High-grade*“-Tumore mit größerer Sicherheit durch die Urinzytologie nachgewiesen werden können, ist dies bei „*Low-grade*“-Tumoren nicht immer der Fall. Als bedeutendstes diagnostisches Verfahren wird im Allgemeinen die Blasenspiegelung (Zystoskopie) angesehen, die der Diagnosestandard für Harnblasenkarzinome ist und der Bestimmung des Tumorstadiums und des Differenzierungsgrades dient. Hierbei wird eine TUR-B vorgenommen. Bei der TUR-B werden Tumore z. T. bis in die Muskelschicht der Harnblasenwand reseziert, um die Eindringtiefe besser beurteilen zu können [1].

### **Therapie**

#### **Therapie des Urothelkarzinoms**

Im Allgemeinen erfolgt die Therapie des Urothelkarzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Befund, vorliegenden Tumorstadium sowie von weiteren Risikofaktoren. Die lokale Therapie von nicht muskelinvasiven Tumoren bzw. von muskelinvasiven Tumoren muss dabei abgegrenzt werden von der Therapie metastasierender Tumore (primär metastasiert oder rezidiert) [1].

Bei frühem Tumorstadium sollte – sofern technisch möglich – eine organerhaltende chirurgische Resektion *in toto* erfolgen. Mit Fortschreiten der Erkrankung, d. h. mit steigendem Infiltrationsgrad und zunehmender Tumorgröße, nimmt die Rezidiv- und Progressionsrate zu, während gleichzeitig das 5-Jahresüberleben abnimmt. Hier wird als (zusätzliche) therapeutische Maßnahme sowohl die Chemo- als auch die Strahlentherapie angewendet [1].

Die chirurgische Maßnahme der Wahl bei nicht muskelinvasiven Urothelkarzinomen ist eine TUR-B. Liegt hingegen ein muskelinvasives Urothelkarzinom vor, wird eine radikale Zystektomie (Harnblase) bzw. eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie (obere Harnwege) vorgenommen. Im Vorfeld der Operation (neoadjuvant) oder im Nachgang (adjuvant) kann bei betroffenen Patient:innen oftmals zusätzlich eine systemische Chemotherapie, bevorzugt mit einem cisplatinhaltigen Schema, durchgeführt werden [1]. Weiterhin ist Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC, *Muscle-invasive Urothelial Cancer*) mit Tumorzell-*Programmed-Death-Ligand-1* (PD-L1)-Expression  $\geq 1\%$  bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC zugelassen [19].

#### *Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms*

Eine kurative Therapie ist für Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom nicht mehr möglich. Zur palliativen Behandlung ist eine systemische Therapie indiziert [1]. Aktueller Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung ist eine cisplatinbasierte Chemotherapie, wobei die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin bevorzugt wird [1]. Patient:innen, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, wird eine carboplatinbasierte Chemotherapie, in der Regel in Kombination mit Gemcitabin, empfohlen [1]. Für Patient:innen, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie progressionsfrei sind, steht seit 2021 die Erhaltungstherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Avelumab als Behandlungsoption zur Verfügung. Des Weiteren sind seit wenigen Jahren die Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab und Atezolizumab für Patient:innen zugelassen, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind und deren Tumore einen positiven PD-L1-Status aufweisen [1].

#### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Nivolumab wird laut Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eingesetzt [19]. Es handelt sich bei der Zielpopulation von Nivolumab folglich um erwachsene Patient:innen mit einem Urothelkarzinom, welches nicht resezierbar ist oder Metastasen gebildet hat. Urothelkarzinome, insbesondere Blasenkarzinome, werden als nicht resezierbar oder auch nicht operabel bezeichnet, wenn sich der Tumor außerhalb der Blasenwand in das umliegende Gewebe der Becken- bzw. der Abdominalwand ausgebreitet hat [20]. Ein solcher Befund entspricht der Kategorie T4b der TNM-Klassifikation [1]. Weiterhin gelten Urothelkarzinome als nicht resezierbar, wenn die Erkrankung nach einer radikalen Zystektomie wieder auftritt, der Tumor in diesem Stadium Metastasen gebildet hat oder der Tumor bei initialer Diagnosestellung bereits metastasiert ist (M1a oder M1b) [20]. Zusammengefasst handelt es sich somit bei Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom überwiegend um Patient:innen im Tumorstadium IV [1].

Nivolumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin gegeben. Die Zielpopulation von Nivolumab umfasst somit ausschließlich Patient:innen, deren Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine cisplatinbasierte Chemotherapie zulassen.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### **Aktuelle Therapiesituation und therapeutischer Bedarf**

Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 15 % und damit eine äußerst ungünstige Verlaufsprognose, die nicht zuletzt auf die limitierten Therapieoptionen in dieser bereits weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation zurückzuführen ist [9]. Aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors oder dessen Metastasierung ist für betroffene Patient:innen keine kurative Therapie mehr vorgesehen. Zur palliativen Behandlung ist eine systemische Therapie indiziert. Die Therapieziele in diesem Krankheitsstadium sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bzw. die Verzögerung eines Progresses sowie das Erreichen einer langanhaltenden Remission.

Für Patient:innen, deren Allgemeinzustand und Komorbiditäten eine cisplatinbasierte Chemotherapie zulassen, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie die Kombination von Cisplatin und Gemcitabin [1], die seit über 20 Jahren die Standard-Erstlinientherapie für geeignete Patient:innen darstellt [21]. Neben der Zweifach-Kombination mit Gemcitabin kann Cisplatin auch in einer Vierfach-Kombination mit Methotrexat, Vinblastin und Doxorubicin gegeben werden, wobei die beiden Therapieregime eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen. Die Vierfach-Kombination wird allerdings aufgrund eines ungünstigeren Toxizitätsprofils nur selten eingesetzt [21]. Die Einführung cisplatinbasierter Chemotherapieregime hat zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von etwa 6 Monaten (unbehandelt) auf 12 – 16 Monate bei Patient:innen mit metastasiertem Urothelkarzinom geführt [1]. Darüber hinaus erreichen etwa 12 % der Patient:innen mit einer cisplatinbasierten Erstlinientherapie zeitweilig eine vollständige Remission [1]. Immunonkologische Therapieansätze der Erstlinientherapie für Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, konnten in verschiedenen vergleichenden Studien bislang keinen Vorteil gegenüber der Standard-Chemotherapie zeigen [22-24]; folglich sind diese nicht als Erstlinientherapie für Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, zugelassen.

Für Patient:innen, die nach einer cisplatinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, kann sich an die Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Avelumab anschließen [25]. Patient:innen, die während oder nach der Erstlinientherapie einen Progress erleiden, stehen als Zweitlinientherapien nur wenige, begrenzt effektive Therapieoptionen zur Verfügung [1].

Somit besteht ein beträchtlicher therapeutischer Bedarf an wirksameren Erstlinientherapien, die das Fortschreiten der Erkrankung und damit die Notwendigkeit einer Folgetherapie möglichst weit hinauszögern. Insbesondere ein vollständiges und langandauerndes Ansprechen stellt in der Erstlinientherapie ein wichtiges klinisches Therapieziel dar.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab**

Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet) ist gemäß Zulassung für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom indiziert [19]. In diesem Anwendungsgebiet stehen den Patient:innen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Lange galten klassische Chemotherapien als Standardtherapie, die jedoch nur eine ungenügende Wirksamkeit mit einem medianen Gesamtüberleben von wenig mehr als einem Jahr aufweisen. Mit der Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie steht Patient:innen, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie progressionsfrei sind, seit 2021 eine weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Dies stellt allerdings keine Behandlungsoption für Patient:innen mit schnell voranschreitender Erkrankung, die bereits während beziehungsweise kurz nach der Chemotherapie einen Progress erleiden, dar.

Als erstes Immunonkologikum konnte Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin bei für Cisplatin geeigneten Patient:innen eine Zulassung in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms erlangen. Somit stellt Nivolumab seit über 20 Jahren die erste Weiterentwicklung in Kombination mit der bisherigen Standard-Chemotherapie für bisher unbehandelte Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom dar, bei der Patient:innen bereits ab Therapiebeginn von dem immunonkologischen Therapieansatz profitieren können.

In der Phase-III-Studie CA209-901 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von einer Nivolumab-Monotherapie (Arm C), mit einer alleinigen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin (Arm D) verglichen (siehe Modul 4 Y) [26]. Erstmals konnte hierbei durch die Hinzunahme eines Checkpoint-Inhibitors zur Chemotherapie das Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen Chemotherapie signifikant verlängert werden. Dabei war das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein um 22 % verringert. Die Überlebensraten im Nivolumab+Chemotherapie-Arm waren nach 6, 12 und 24 Monaten mit 88,1 %, 70,2 % bzw. 46,9 % anhaltend höher als im Chemotherapie-Arm mit 83,9 %, 62,7 % bzw. 40,7 %.

Der Vorteil im Überleben der Patient:innen steht im Einklang mit einer deutlichen Verbesserung im klinischen Ansprechen: Die Rate an Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen konnte im Nivolumab+Chemotherapie-Arm mit 21,7 % im Vergleich zum Chemotherapie-Arm mit 11,8 % nahezu verdoppelt werden. Ein vollständiges Ansprechen trat hierbei in beiden Studienarmen im Median nach etwa 2 Monaten ein. Trotz einer auf maximal 2 Jahre begrenzten Behandlungsdauer mit Nivolumab war die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens im Nivolumab+Chemotherapie-Arm mit 37,1 Monaten außerordentlich lang; sie

wurde gegenüber dem Chemotherapie-Arm mit 13,2 Monaten nahezu verdreifacht. Diese Patient:innen mit einem vollständigen Ansprechen konnten somit von der Therapie mit Nivolumab weit über den Behandlungszeitraum hinaus profitieren. Der Zeitpunkt, die Dauer und die Rate an vollständigem Ansprechen untermauern die Effektivität der gleichzeitigen Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor und einer Standard-Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin. Durch die nachfolgende Monotherapie mit Nivolumab wird dieser Effekt erhalten [26]. Bei der beschriebenen guten Wirksamkeit entsprach das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab und der Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin, dem, welches aus vorangegangenen Studien mit Nivolumab oder den Chemotherapeutika bei Patient:innen mit Urothelkarzinom bereits bekannt war. Patient:innen, die sowohl für eine cisplatinbasierte Chemotherapie als auch einen Checkpoint-Inhibitor geeignet sind, können somit von dem nicht-sequenziellen Therapieschema von Nivolumab in Kombination mit der Chemotherapie von Beginn der Erstlinientherapie an profitieren.

### **Fazit**

Zusammenfassend steht Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom mit Nivolumab nun ein wirksamer Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der direkt zu Beginn der Erstlinientherapie in Kombination mit der Standard-Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin gegeben wird. Durch die Kombinationstherapie mit Nivolumab erreichen deutlich mehr Patient:innen eine vollständige und langanhaltende Remission, als alleinig mit Cisplatin und Gemcitabin, was schließlich zu einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben führt.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

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

### **Vorbemerkung zu Berechnungen der Prävalenz, Inzidenz und der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation**

Die im Dossier in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellten Zahlen zur Epidemiologie wurden mit Nachkommastellen ohne Rundung der Zahlen bei Zwischenschritten berechnet. Die zugrundeliegenden Berechnungen können dem beigefügten Excel-Modell entnommen werden [27].

### **Herleitung der Prävalenz und der Inzidenz**

Urothelkarzinome sind überwiegend Karzinome der ableitenden Harnwege (ICD-10-Codes C65 – C68). Urothelkarzinome der Harnblase (C67) treten dabei am häufigsten auf. Harnblasenkarzinome sind zu etwa 90 % Urothelkarzinome [1].

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI stellt für die Karzinome der ableitenden Harnwege epidemiologische Daten zur Verfügung, anhand derer im Folgenden eine präzise Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der für das vorliegende Dossier relevanten Indikation des Urothelkarzinoms vorgenommen wird.

Die aktuellsten Daten zu den Karzinomen der ableitenden Harnwege, die vom ZfKD veröffentlicht wurden, beziehen sich auf das Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-4) [28]. Aus diesen Daten kann für die 5-Jahres-Prävalenz ausschließlich eine Angabe für das Harnblasenkarzinom (C67) entnommen werden, während für die Inzidenz Daten für die Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66) sowie der Harnblase (C67) und der Urethra bzw. sonstiger Harnorgane (C68) zur Verfügung stehen [28]. Das RKI hat in seinem Bericht zum „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ aktuellere Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms aus dem Jahr 2020 veröffentlicht [9]. Hier ist eine Abnahme sowohl der Inzidenz als auch der Prävalenz im Vergleich zum Jahr 2019 festzustellen. Das RKI schreibt in dem Bericht, dass davon auszugehen ist, dass die Werte für das Jahr 2020 erheblich durch die Auswirkungen der globalen *Coronavirus-disease-2019*(COVID-19)-Pandemie beeinflusst sind. Da der Bericht zudem lediglich Informationen zum Harnblasenkarzinom und nicht zu den anderen Karzinomen der ableitenden Harnwege enthält, werden im vorliegenden Dossier konsistent und ausschließlich Daten zur Prävalenz und Inzidenz aus der Datenbank des ZfKD bis einschließlich des Jahres 2019 herangezogen [28].

Basierend auf den Angaben des ZfKD kann im Folgenden der Anteil von Patient:innen mit Urothelkarzinom bestimmt werden.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68) im Jahr 2019

Bezeichnung (ICD-10-GM-Code)	5-Jahres-Prävalenz 2019 <sup>1</sup>			Inzidenz 2019 <sup>1,2</sup>		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
<b>Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68)</b>						
Nierenbecken (C65)	–	–	–	794	571	1.365
Ureter (C66)	–	–	–	495	303	798
Harnblase (C67)	<b>39.139</b>	<b>12.135</b>	<b>51.274</b>	13.242	4.772	18.014
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	–	–	–	428	223	651
<b>Summe (C65 – C68)</b>	–	–	–	<b>14.959</b>	<b>5.869</b>	<b>20.828</b>
ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i> ; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: ZfKD [28]						
(1) Keine Altersbeschränkung						
(2) Wenn für eine Altersgruppe weniger als 5 Fälle bekannt sind, veröffentlicht das ZfKD aus Datenschutzgründen keine genaue Anzahl an Fällen, sondern weist lediglich < 5 Fälle aus. Die dargestellte Inzidenz (Frauen, Männer, Gesamtinzidenz) basiert auf der Addition der für die einzelnen Altersgruppen veröffentlichten Daten. Für die Summierung wurde bei Vorliegen von < 5 Fällen ein Wert von 5 angenommen. Somit sind die dargestellten absoluten Inzidenzangaben geringfügig überschätzt.						

**Prävalenz des Urothelkarzinoms**

Das ZfKD berichtete für das Jahr 2019 eine 5-Jahres-Prävalenz für das Harnblasenkarzinom (C67) von 39.139 Männern und 12.135 Frauen. Die gesamte 5-Jahres-Prävalenz betrug folglich **51.274 Patient:innen mit Harnblasenkarzinom**.

Das ZfKD stellt keine Daten zu dem Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an allen Patient:innen mit Harnblasenkarzinom zur Verfügung. Verschiedene Landeskrebsregister berichten jedoch den Anteil an Harnblasenkarzinomen, die anhand der Tumorhistologie als Urothelkarzinome eingestuft wurden [29-44]. Angaben zu den Anteilen der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome lassen sich den Landeskrebsregistern aller 16 Bundesländer entnehmen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anteile der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome gemäß einzelner Landeskrebsregister

Krebsregister	Datenstand	Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome (%)	
		Männer	Frauen
Baden-Württemberg [30]	2021	67,1	64,1
Berlin [31]	2021	95,2 <sup>1</sup>	94,0 <sup>1</sup>
Brandenburg [32]	2021	93,6 <sup>1</sup>	91,1 <sup>1</sup>

Krebsregister	Datenstand	Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome (%)	
		Männer	Frauen
Hessen [34]	2020	92,3	
Mecklenburg-Vorpommern [35]	2008 – 2018	92,2 <sup>2</sup>	
Saarland [36]	2019 – 2020	90,0	
Sachsen-Anhalt [37]	2019	84,6 <sup>3</sup>	
Thüringen [38]	2017 – 2021	93,2	
<b>Mittelwert</b>		<b><u>88,5</u></b>	<b><u>87,7</u></b>
<b>Weitere Krebsregister mit relevantem Anteil an D09.0 sowie D41.4</b>			
Bayern [29]	2015 – 2019	96,4	92,5
Bremen [33]	2021	94,1 <sup>4</sup>	83,0 <sup>4</sup>
Hamburg [39]	2021	92,2	90,3
Niedersachsen [40]	2017 – 2018	89,7	81,6
Nordrhein-Westfalen [41]	2019	75,4	67,9
Rheinland-Pfalz [42]	2020	97,0	94,0
Sachsen [43]	2020	93,7 <sup>5</sup>	88,6 <sup>5</sup>
Schleswig-Holstein [44]	2022	95,7	91,2
(1)	Dieses Krebsregister fasst die Histologien des Urothel- und des Plattenepithelkarzinoms zusammen. Es wird hier daher ein kombinierter Prozentwert herangezogen, der durch die Hinzunahme des Plattenepithelkarzinoms zu einer leichten Überschätzung des Anteils an Patient:innen mit Urothelkarzinomen führt.		
(2)	Eingeschlossen sind die Histologiecodes 8120/3 und 8130/3.		
(3)	Eingeschlossen sind die Histologiecodes 8120/3 und 8130/2.		
(4)	Eingeschlossen sind die Histologiecodes 8120/2, 8120/3, 8130/2, 8130/3 und 8131/3		
(5)	Eingeschlossen sind die Histologiecodes 8120/2, 8120/3, 8130/2, 8130/3.		

Die Krebsregister von Bayern, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Sachsen und Schleswig-Holstein berücksichtigen in ihren Erhebungen neben dem ICD-Code C67 für das Harnblasenkarzinom zusätzlich D09.0 für *Carcinoma in situ* der Harnblase und D41.4 für Neubildung der Harnblase mit unsicherem oder unbekanntem Verhalten [29, 33, 39-44]. Da die Relevanz dieser ICD-Codes für das vorliegende Anwendungsgebiet unklar ist, werden die Daten dieser Krebsregister nicht für die Berechnung herangezogen. Basierend auf den Daten der Krebsregister von Baden-Württemberg, Berlin, Brandenburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Saarland, Sachsen-Anhalt und Thüringen ergibt sich als Mittelwert ein Anteil an Urothelkarzinomen von 88,5 % an allen Harnblasenkarzinomen bei Männern und von 87,7 % bei Frauen.

Basierend auf diesen gemittelten Angaben erfolgt die Berechnung der absoluten Anzahl der Patient:innen mit Urothelkarzinom innerhalb der Harnblasenkarzinome. Diese Berechnung



ergibt für das **Urothelkarzinom der Harnblase** eine **5-Jahres-Prävalenz von 45.289 Patient:innen** (34.648 Männer und 10.641 Frauen). Für die Prävalenz der Karzinome des Nierenbeckens, des Harnleiters und der Harnröhre in Deutschland stellt das ZfKD keine Daten zur Verfügung. Daher wird eine Extrapolation der 5-Jahres-Prävalenz der Urothelkarzinome der Harnblase vorgenommen, um die 5-Jahres-Prävalenz aller Urothelkarzinome zu schätzen. Im Allgemeinen wird ein Anteil von 90 % für die Urothelkarzinome der Harnblase an allen Urothelkarzinomen angenommen [45]. Eine Extrapolation der Prävalenz der Urothelkarzinome der Harnblase auf alle Entitäten der ableitenden Harnwege ergibt folglich eine **5-Jahres-Prävalenz von 50.321 Patient:innen mit einem Urothelkarzinom**, von denen 38.498 männlich und 11.823 weiblich sind. Die folgende Abbildung fasst die Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz des Urothelkarzinoms in Deutschland zusammen:

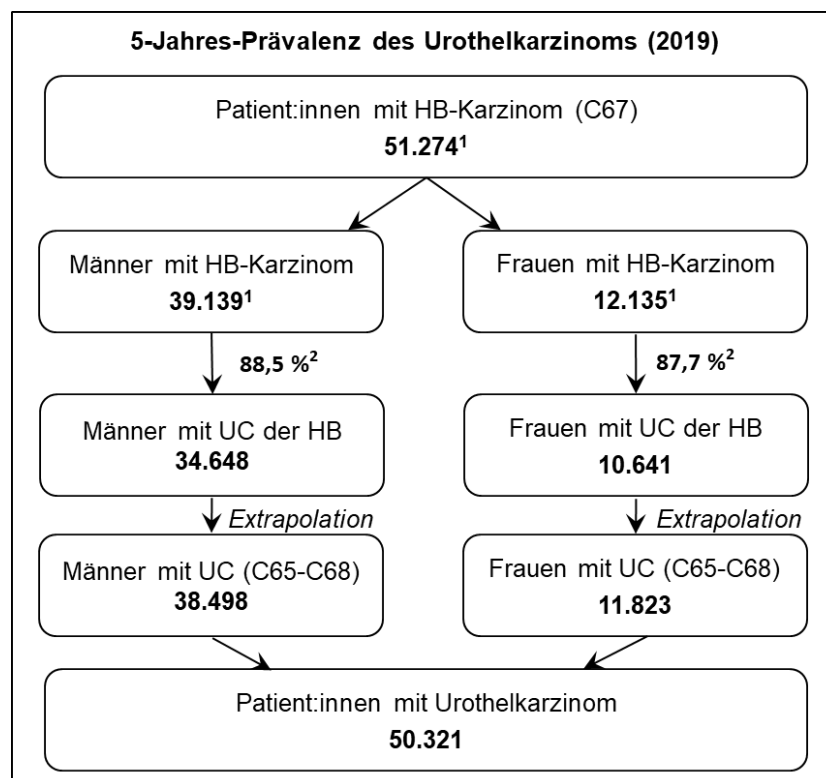


Abbildung 3-1: Herleitung der 5-Jahres-Prävalenz des Urothelkarzinoms für das Jahr 2019 [eigene Darstellung]

HB: Harnblase; UC: Urothelkarzinom

(1) Daten des ZfKD 2019 [28]

(2) Prozentwerte für den Anteil der Urothelkarzinome an allen Harnblasenkarzinomen entsprechend Tabelle 3-5

### ***Inzidenz des Urothelkarzinoms***

Für die Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege stellt das ZfKD ebenfalls epidemiologische Daten zur Verfügung (siehe Tabelle 3-4). Maßzahlen liegen dabei sowohl für die Karzinome des Nierenbeckens (C65) und des Ureters (C66) als auch für die Harnblase (C67) und die Urethra bzw. sonstige Harnorgane (C68) vor. Folglich kann die Bestimmung der Inzidenz auf Basis der summierten Inzidenzen der Karzinome der ableitenden Harnwege

berechnet werden. Im Jahr 2019 wurden für die Karzinome der ableitenden Harnwege insgesamt 14.959 inzidente Fälle für Männer sowie 5.869 inzidente Fälle für Frauen gemeldet. Daraus ergibt sich für das Jahr 2019 eine **Gesamtinzidenz von 20.828 für die Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68)** (siehe Tabelle 3-4) [28].

Die Berechnung der Inzidenz des Urothelkarzinoms auf Basis der vom ZfKD zur Verfügung gestellten Daten erfolgt weitestgehend analog zur Bestimmung der Prävalenz (siehe vorheriger Abschnitt). Abweichend hiervon wird für die Bestimmung des Anteils des Urothelkarzinoms an den Karzinomen außerhalb der Harnblase (C65, C66, C68) auf spezifische Angaben aus wissenschaftlichen Fachpublikationen und nicht auf den gemittelten Wert für das Harnblasenkarzinom aus den Landeskrebsregistern zurückgegriffen (siehe Tabelle 3-6) [46-48].

Tabelle 3-6: Inzidenz des Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege im Jahr 2019

Patient:innen mit Karzinomen der ableitenden Harnwege (Inzidenz von C65 – C68 im Jahr 2019)			Männer	Frauen	Gesamt	
			14.959	5.869	20.828	
Bezeichnung (ICD-10-GM Code)	Quelle	Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom <sup>1</sup>		Anzahl der Patient:innen mit Urothelkarzinom		
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Gesamt
Nierenbecken (C65)	Busby et al. (2006) [47] Visser et al. (2012) [46]	89,3 % <sup>2</sup>		709	510	1.219
Ureter (C66)	Busby et al. (2006) [47] Visser et al. (2012) [46]	89,3 % <sup>2</sup>		442	270	712
Harnblase (C67)	Landeskrebsregister <sup>3</sup>	88,5 %	87,7 %	11.722	4.184	15.907
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	Swartz et al. (2006) [48] Visser et al. (2012) [46]	57,9 % <sup>2</sup>		248	129	377
<b>Summe (C65 – C68)</b>				<b>13.121</b>	<b>5.094</b>	<b>18.215</b>
ICD-10-GM-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>						
(1) Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege						
(2) Populationsgewichtete Mittelwerte der jeweiligen Quellen						
(3) Darstellung der gemittelten Angaben (siehe Tabelle 3-5)						

Die Berechnung der Inzidenz des Urothelkarzinoms basierend auf den inzidenten Fällen aller Karzinome der ableitenden Harnwege aus Tabelle 3-4 sowie den in Tabelle 3-6 dargestellten Angaben, ergibt eine **Inzidenz von insgesamt 18.215 Fällen des Urothelkarzinoms** für das Jahr 2019, wobei 13.121 Fälle bei Männern und 5.094 Fälle bei Frauen auftraten.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu*

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um zu ermitteln, welche Änderung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren zu erwarten ist, werden die vom ZfKD zur Verfügung stehenden Daten zur 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67, Zeitraum 2004 – 2019) bzw. zur Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68, Zeitraum 1999 – 2019) herangezogen [27, 28].

Unter der Annahme eines linearen Verlaufs kann mit Hilfe einer Regressionsgeraden auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten eine Einschätzung über die zu erwartende Entwicklung der Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) bzw. der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege getroffen werden (siehe Abbildungen 3-2, 3-3 und 3-4).

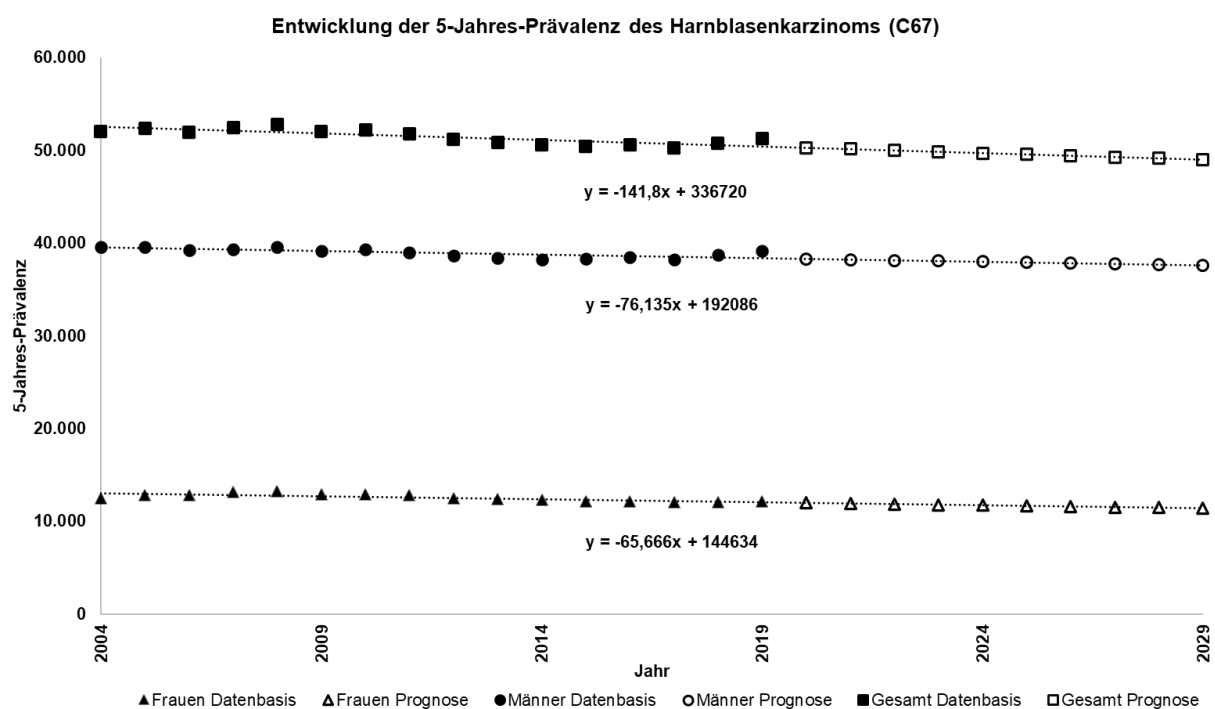


Abbildung 3-2: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) bis zum Jahr 2029

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf den Daten des ZfKD inklusive linearer Regression für die prognostizierten Daten für die Jahre 2020 – 2029 [27, 28]

Basierend auf der Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) über den Zeitraum von 2004 – 2019 lässt sich für die nächsten 5 Jahre prognostizieren, dass die 5-Jahres-Prävalenz sowohl bei Männern als auch bei Frauen weitestgehend stabil bleibt (siehe Abbildung 3-2) [27].

Die prognostizierte Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege steigt im Gegensatz zur 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2029 leicht an (Abbildung 3-3). Ein Anstieg ist dabei für alle

Entitäten C65 – C68 festzustellen (Abbildung 3-4). Aufgrund der geringen Fallzahlen bei den Entitäten C65, C66 und C68 sind die entsprechenden Bestimmtheitsmaße der Regressionen jedoch klein und die Prognosen mit Unsicherheiten behaftet [27].

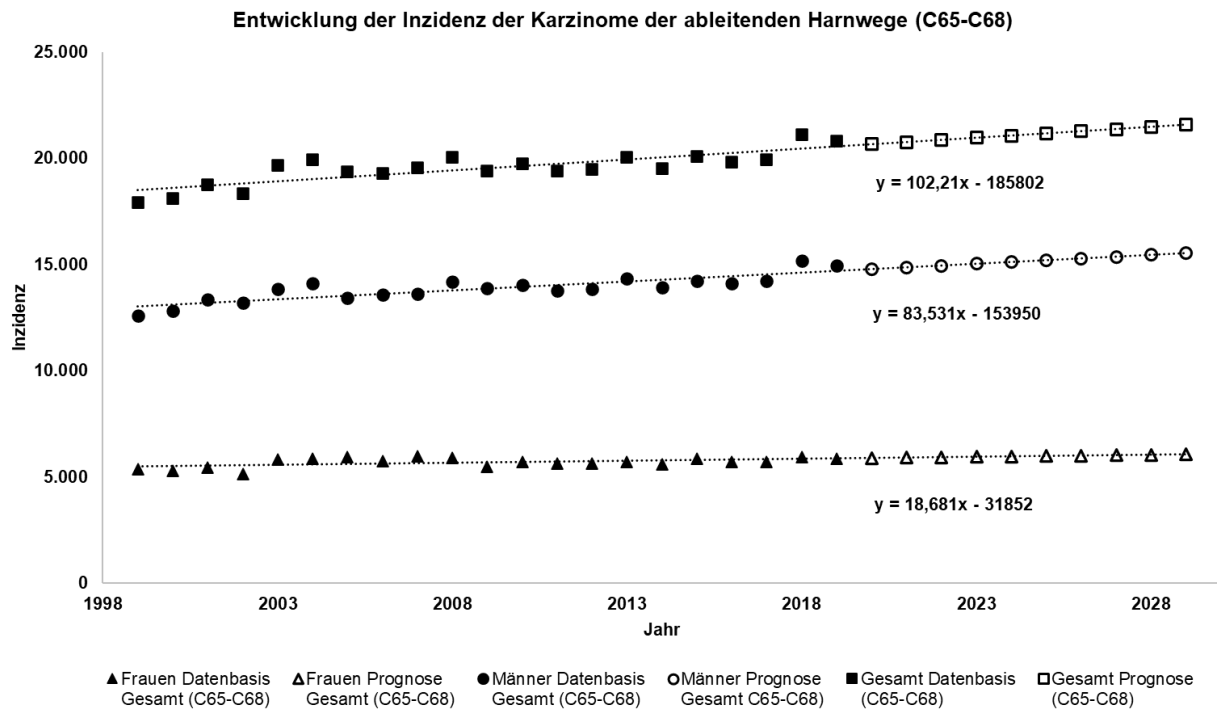


Abbildung 3-3: Entwicklung der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68) bis zum Jahr 2029.

Dargestellt ist sowohl die vom ZfKD berichtete Inzidenz als auch die mittels linearer Regression prognostizierte Inzidenz [27, 28].

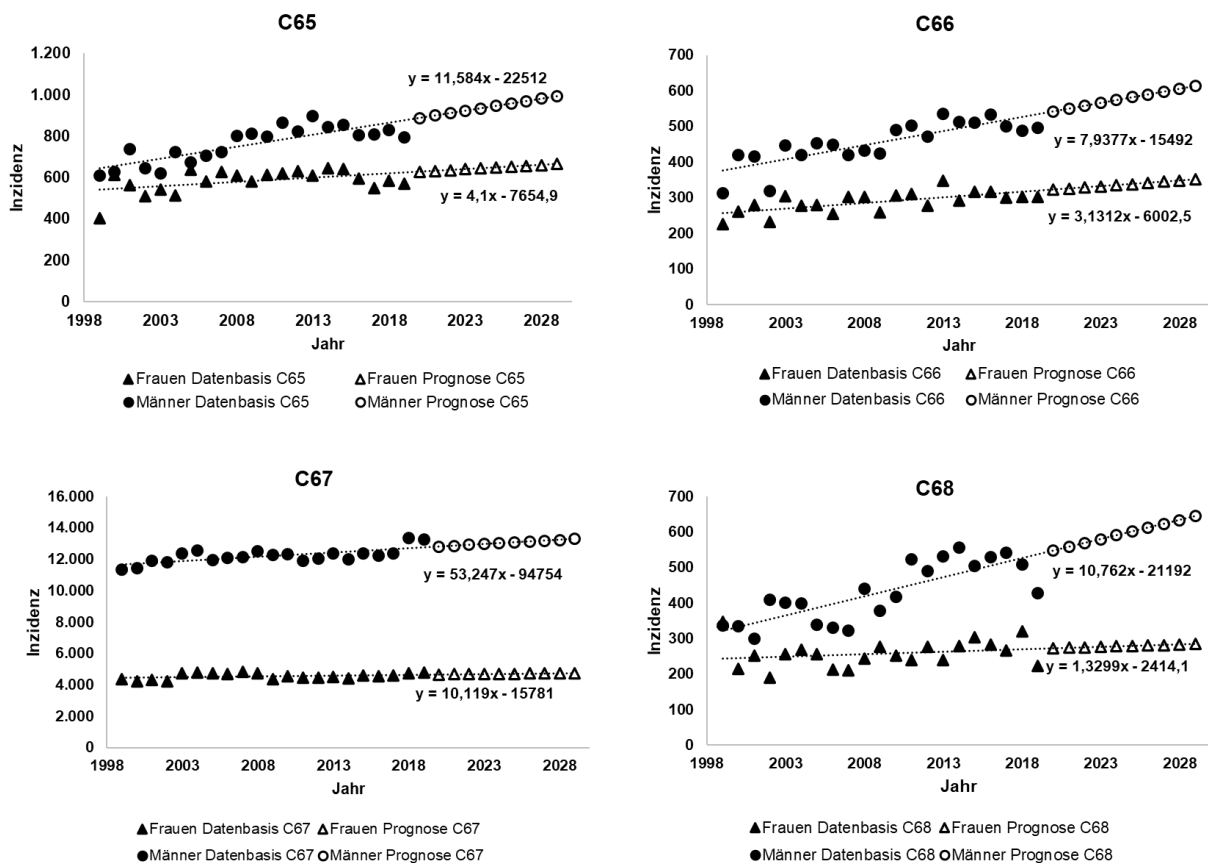


Abbildung 3-4: Entwicklung der Inzidenzen der Karzinome der ableitenden Harnwege

Dargestellt ist sowohl die vom ZfKD berichtete Inzidenz als auch die mittels linearer Regression prognostizierte Inzidenz [27, 28].

Basierend auf der Entwicklung der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege über den Zeitraum von 1999 – 2019 lässt sich für die nächsten 5 Jahre ein leichter Anstieg der Inzidenz sowohl bei Männern als auch Frauen prognostizieren. Ausgehend von einer Gesamtinzidenz für alle Karzinome der ableitenden Harnwege von 21.072 Fällen im Jahr 2024 (Männer: 15.116, Frauen: 5.956), zeigt sich für die nächsten 5 Jahre ein Anstieg auf insgesamt 21.583 Fälle (Männer: 15.534, Frauen: 6.049) im Jahr 2029 (siehe Tabelle 3-7). Daraus ergibt sich ein prozentualer Anstieg der Inzidenz von 2,4 % über die nächsten 5 Jahre.

Tabelle 3-7: Prognostizierte Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68)

Bezeichnung (ICD-10-GM-Code)	Inzidenz 2024 <sup>1</sup>			Inzidenz 2029 <sup>1</sup>		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
<b>Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68)</b>						
Nierenbecken (C65)	934	644	1.578	992	664	1.656
Ureter (C66)	574	335	909	614	351	965
Harnblase (C67)	13.018	4.700	17.718	13.284	4.750	18.034
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	590	278	868	644	284	928
<b>Summe (C65 – C68)</b>	<b>15.116</b>	<b>5.956</b>	<b>21.072</b>	<b>15.534</b>	<b>6.049</b>	<b>21.583</b>
(1) Prognose berechnet mittels linearer Regression der Inzidenzen der Jahre 1999 – 2019 (siehe Abbildung 3-3 und beigefügtes Excel-Modell [27])						

Aufgrund des zu beobachtenden demographischen Wandels mit einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft wäre bei einem mittleren Erkrankungsalter von 73 bzw. 77 Jahren ein perspektivischer Anstieg sowohl der Inzidenz als auch der Prävalenz des Urothelkarzinoms plausibel [1]. Gleichzeitig wurden in den letzten Jahrzehnten jedoch auch einige der ursächlichen Faktoren für die Entstehung des Urothelkarzinoms bekämpft. So ist die berufliche Exposition mit bspw. Azofarbstoffen stark zurückgegangen und der Großteil der potenziell gefährlichen Inhalts-/Arzneistoffe wurden vom Markt genommen oder verboten (siehe Abschnitt 3.2.1). Zudem wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, den Anteil der Rauchenden der Bevölkerung zu reduzieren. Insgesamt ist anzunehmen, dass sich diese Aspekte positiv auf die Prävalenz und Inzidenz des Urothelkarzinoms auswirken werden und sich somit die Anzahl betroffener Patient:innen stabilisieren wird.

Das ZfKD stellt für den Zeitraum 2004 – 2019 altersstandardisierte Daten zur Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege zur Verfügung [28]. Diese Daten zeigen insgesamt einen Rückgang der inzidenten Fälle über die Indikationen C65 – C68. Hauptsächlicher Treiber hierbei ist der Rückgang der inzidenten Fälle der Harnblasenkarzinome (C67), während sich die Inzidenz der Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66) sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68, inkl. Urethra) nahezu konstant verhält und somit keinen substanziellen Einfluss auf die Gesamtinzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege hat. Der Rückgang der altersstandardisierten Inzidenz bei gleichzeitigem Anstieg der rohen Fallzahlen ist ein deutliches Indiz dafür, dass der Anstieg der Fallzahlen auf den demographischen Wandel mit einer alternden Bevölkerung zurückzuführen ist. Die Anzahl der insgesamt erkrankten Patient:innen in Form der 5-Jahres-Prävalenz bleibt hierbei jedoch weitestgehend konstant.

### Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die dargestellten epidemiologischen Kennzahlen zum Harnblasenkarzinom bzw. zum Urothelkarzinom unterliegen bestimmten Unsicherheiten. So umfassen die als Datenbasis

verwendeten Angaben zum Harnblasenkarzinom (Prävalenz) lediglich etwa 90 % der Urothelkarzinome.

Die vom ZfKD veröffentlichten Daten weisen aus Datenschutzgründen keine genaue Anzahl an Fällen aus, wenn für eine Altersgruppe weniger als 5 Fälle bekannt sind. Es wird lediglich berichtet, dass weniger als 5 Patient:innen in der Altersgruppe umfasst sind. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Inzidenz (Frauen, Männer, Gesamtinzidenz) basiert auf der Addition der für die einzelnen Altersgruppen veröffentlichten Daten. Für die Summierung wurde bei Vorliegen von < 5 Fällen ein Wert von 5 angenommen. Hierdurch sind die dargestellten absoluten Inzidenzangaben geringfügig überschätzt.

Die Angaben zum Anteil der Urothelkarzinome innerhalb der Harnblasenkarzinome aus den einzelnen Landeskrebsregistern variieren erwartungsgemäß zwischen den einzelnen Bundesländern. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, wurde in Form des gebildeten Mittelwerts aus den Krebsregistern von 8 Bundesländern, der für die weitere Berechnung verwendet wurde, berücksichtigt.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin	495 – 702	435 – 617
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Zielpopulation von Nivolumab umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, für die eine Erstlinienbehandlung angezeigt ist [19]. Da Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und Gemcitabin gegeben wird, müssen die Patient:innen in der Zielpopulation grundsätzlich für eine solche cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sein.

Die Herleitung der Zielpopulation wurde in einem mehrstufigen Prozess vorgenommen (Abbildung 3-5). Zunächst wurde die Inzidenz der Urothelkarzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68) für das Jahr 2024 bestimmt. In einem nächsten Schritt wurde die Inzidenz auf Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom eingegrenzt. Da Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zugelassen ist, wurde in einem weiteren Herleitungsschritt die Anzahl der Patient:innen bestimmt, die im Rahmen der Erstlinientherapie eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten und damit auch für eine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin geeignet sind.

Detaillierte Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl an Patient:innen sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen [27].

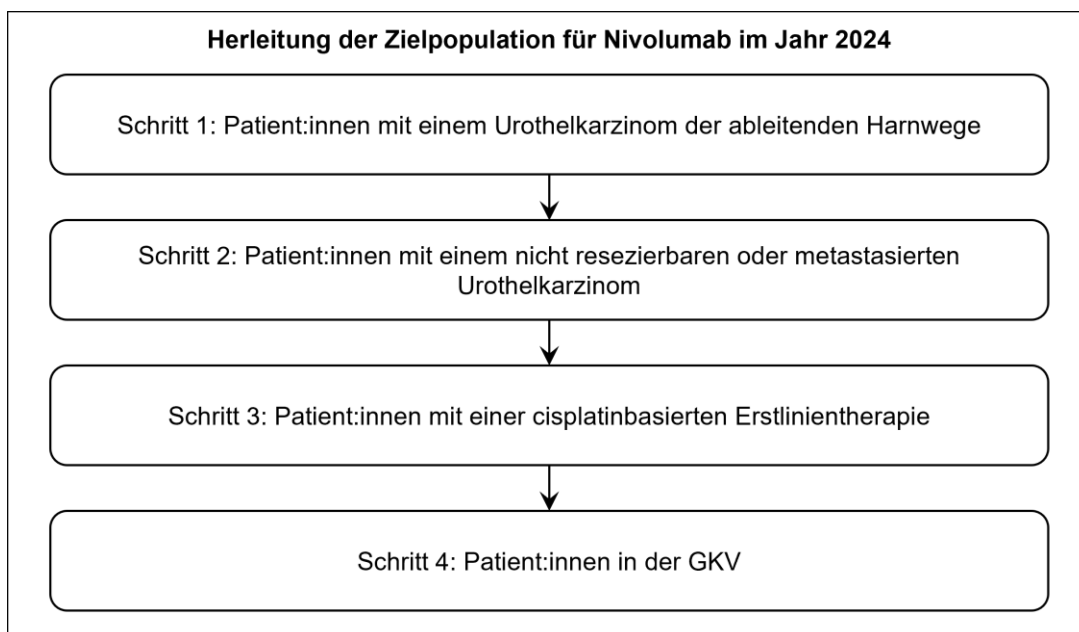


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab



### Schritt 1: Inzidente Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der ableitenden Harnwege im Jahr 2024

Für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde die Inzidenz des Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege zugrunde gelegt. Ausgehend von der für das Jahr 2024 prognostizierten Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (siehe Tabelle 3-7) wurde die Inzidenz des Urothelkarzinoms analog zu Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Die Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-9 zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Inzidente Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der ableitenden Harnwege im Jahr 2024

Patient:innen mit Karzinomen der ableitenden Harnwege (prognostizierte Inzidenz von C65 – C68 im Jahr 2024) <sup>1</sup>			Männer	Frauen	Gesamt	
			15.116	5.956	21.072	
Bezeichnung (ICD-10-GM Code)	Quelle	Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom <sup>2</sup>		Anzahl der Patient:innen mit Urothelkarzinom		
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Gesamt
Nierenbecken (C65)	Busby et al. (2006) [47] Visser et al. (2012) [46]	89,3 % <sup>3</sup>		834	574	1.408
Ureter (C66)	Busby et al. (2006) [47] Visser et al. (2012) [46]	89,3 % <sup>3</sup>		512	299	811
Harnblase (C67)	Landeskrebsregister <sup>4</sup>	85,5 %	87,7 %	11.524	4.121	15.645
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	Swartz et al. (2006) [48] Visser et al. (2012) [46]	57,9 % <sup>3</sup>		342	161	502
<b>Summe (C65 – C68)</b>				<b>13.212</b>	<b>5.155</b>	<b>18.367</b>
ICD-10-GM-Code: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i> (1) Werte für die Inzidenzen der einzelnen Entitäten C65 – C68 im Jahr 2024 sind Tabelle 3-7 zu entnehmen. (2) Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege (3) Populationsgewichtete Mittelwerte der jeweiligen Quellen (4) Gemittelte Angaben der herangezogenen Krebsregister (siehe Tabelle 3-5)						

Für das Jahr 2024 ergeben sich **18.367 inzidente Patient:innen mit einem Urothelkarzinom** der ableitenden Harnwege (C65 – C68).

### Schritt 2: Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom

Nivolumab ist zur Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom zugelassen [19]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, entspricht dies überwiegend dem Tumorstadium IV der TNM-Klassifikation. Neben Patient:innen, die bei Erstdiagnose bereits dem Tumorstadium IV zugeordnet werden, umfasst die Zielpopulation von Nivolumab auch Patient:innen, die nach einer Diagnose in einem

früheren Tumorstadium einen Progress erlitten haben und dadurch in das Tumorstadium IV gelangt sind. Dementsprechend ist Schritt 2 der Herleitung der Zielpopulation in die folgenden zwei Teilschritte a) und b) aufgeteilt.

### **2a) Patient:innen mit einer Erstdiagnose im Tumorstadium IV**

Daten zum Anteil an Patient:innen im jeweiligen Tumorstadium bei Erstdiagnose des Harnblasenkarzinoms (C67) lassen sich 10 Landeskrebsregistern entnehmen [29, 34-37, 42, 49-51]. Die Berichte einiger Krebsregister umfassen neben dem ICD-Code C67 ebenfalls die ICD-Codes D09.0 für *Carcinoma in situ* der Harnblase und D41.4 für Neubildung der Harnblase mit unsicherem oder unbekanntem Verhalten. Inzidente Erkrankungen dieser beiden ICD-Codes können als nicht bösartig und damit dem Tumorstadium 0 entsprechend angenommen werden. Für die Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die in den Krebsregistern berichteten Anteile der verschiedenen Tumorstadien daher um Patient:innen im Tumorstadium 0 bereinigt (siehe beigefügtes Excel-Modell [27]). Tabelle 3-10 fasst die Anteile der Tumorstadien der herangezogenen Krebsregister zusammen.

Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung der Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms bei Erstdiagnose entsprechend den Landeskrebsregistern

Krebsregister	Berichtsjahr(e)	Anteil an Patient:innen im jeweiligen Tumorstadium	
		Tumorstadium	Anteil (%) <sup>1</sup>
Bayern [29]	2019	unbekannt	44,8
		I	17,1
		II	16,2
		III	11,1
		IV	10,8
Berlin [49]	2021	unbekannt	6,7
		I	38,6
		II	30,9
		III	17
		IV	6,7
Brandenburg [50]	2021	unbekannt	5,7
		I	40,4
		II	30,4
		III	13,2
		IV	10,2
Hessen [34]	2021	unbekannt	10,3
		I	33,7
		II	27,6
		III	17,3
		IV	11,1

Krebsregister	Berichtsjahr(e)	Anteil an Patient:innen im jeweiligen Tumorstadium	
		Tumorstadium	Anteil (%) <sup>1</sup>
Mecklenburg-Vorpommern [35]	2018	unbekannt	14,2
		I	36,4
		II	30,2
		III	14,2
		IV	5,1
Rheinland-Pfalz [42]	2020	unbekannt	69,2
		I	14,4
		II	7,3
		III	6,4
		IV	2,6
Saarland [36] <sup>2</sup>	2019/2020	unbekannt	30,0
		I	31,5
		II	25,9
		III	9,1
		IV	3,5
Sachsen [43]	2020	unbekannt	12,1
		I	31,9
		II	30,9
		III	16,6
		IV	8,5
Sachsen-Anhalt [37]	2019	unbekannt	25,6
		I	31,3
		II	21,4
		III	15,5
		IV	6,2
Schleswig-Holstein [51]	2022	unbekannt	29,3
		I	24,6
		II	23,4
		III	12,6
		IV	10,1
<b>Mittelwerte</b>		unbekannt	<b>24,8</b>
		I	<b>30,0</b>
		II	<b>24,4</b>
		III	<b>13,3</b>
		IV	<b>7,5</b>

Krebsregister	Berichtsjahr(e)	Anteil an Patient:innen im jeweiligen Tumorstadium	
		Tumorstadium	Anteil (%) <sup>1</sup>
(1)	Die Anteile wurden (wenn vorhanden) mittels der Angaben für Männer und Frauen berechnet. Berechnungen sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen [27].		
(2)	Das Krebsregister des Saarlands berichtet, dass bei 30 % der erhobenen Fälle kein UICC-Stadium bekannt ist. Die in der Datenbank des Krebsregister berichteten Prozentangaben zu den die Stadien I – IV beziehen sich auf alle Patient:innen, für die das UICC-Stadium bekannt ist [36]. Die in dieser Tabelle dargestellten Prozentwerte für die Stadien 0 – IV beziehen sich auf alle erhobenen Fälle [27].		

Über alle eingeschlossenen Krebsregister hinweg gemittelt befinden sich 7,5 % der Patient:innen mit einem Harnblasenkarzinom bei Erstdiagnose bereits im Tumorstadium IV. Bezogen auf alle Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der ableitenden Harnwege in Schritt 1 werden im Jahr 2024 demnach **1.378 Patient:innen im Tumorstadium IV** diagnostiziert.

### **2b) Patient:innen mit einem Urothelkarzinom mit einer Progression in das Tumorstadium IV nach kurativer Behandlung**

Das Anwendungsgebiet von Nivolumab umfasst neben Patient:innen, die im Tumorstadium IV neu diagnostiziert wurden, ebenfalls Patient:innen mit einer Diagnose in einem früheren Stadium (I – III), die nach Behandlungen mit kurativen Therapieansätzen jedoch einen Progress in das Tumorstadium IV erlitten. Um diesen Anteil zu bestimmen, werden schrittweise die progredienten Patient:innen aus dem jeweiligen Tumorstadium bestimmt. Da es sich um progrediente Patient:innen mit einer Erstdiagnose zu einem früheren Zeitpunkt handelt, werden die Berechnungen ausgehend von der Inzidenz des Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege im Vorjahr (Jahr 2023; zu den Inzidenzen siehe beigefügtes Excel-Modell [27]) vorgenommen.

Basierend auf den Angaben der Krebsregister werden 30,0 % der inzidenten Patient:innen im Tumorstadium I diagnostiziert, 24,4 % im Stadium II und 13,3 % im Stadium III (siehe Tabelle 3-10). Ausgehend von den inzidenten Patient:innen mit einem Urothelkarzinom im Jahr 2023 entspricht dies 5.484, 4.460 und 2.431 Patient:innen in den Stadien I – III (siehe Tabelle 3-11).

Für Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Tumorstadium I ist die potenziell kurative Standardtherapie eine TUR-B. Innerhalb eines Jahres nach einer TUR-B beträgt die Wahrscheinlichkeit für einen Progress und damit einen Übergang in die Tumorstadien II bzw. III 1 – 17 % [2]. Wird angenommen, dass bei allen Patient:innen mit einem Harnblasenkarzinom im Tumorstadium I eine TUR-B durchgeführt wird und 1 – 17 % dieser Patient:innen innerhalb eines Jahres einen Progress erleiden, befinden sich in den Tumorstadien II und III zusätzlich zu den Patient:innen mit einer Erstdiagnose in diesen Stadien weitere 55 – 932 Patient:innen (siehe Tabelle 3-11).

Bei Harnblasenkarzinomen in den Tumorstadien II und III handelt es sich um muskelinvasive Tumore, für die die Standardtherapie eine operative Entfernung mittels radikaler Zystektomie ist [1]. Nach einer radikalen Zystektomie erleiden wiederum 29 % der Patient:innen einen Progress mit Metastasen und sind damit überwiegend dem Tumorstadium IV und der

Zielpopulation von Nivolumab zuzuordnen [3]. Wird der Anteil von 29 % auf die Gesamtheit aller Patient:innen in den Tumorstadien II und III (progrediente Patient:innen aus dem Tumorstadium I und Patient:innen mit Erstdiagnose in den Tumorstadien II und III) angewendet, ergibt sich eine Spanne von **2.014 – 2.269 Patient:innen**, die durch einen **Progress in das Tumorstadium IV** gelangt sind.

Tabelle 3-11: Berechnung des Anteils an Patient:innen mit einem Urothelkarzinom mit einer Tumorprogression in das Tumorstadium IV nach einer potenziell kurativen Behandlung

Patientengruppe	Anteil der Patient:innen	Anzahl der Patient:innen
Inzidente Patient:innen mit einem Urothelkarzinom der ableitenden Harnwege im Jahr 2023 <sup>1</sup>	–	18.280
Tumorstadium I bei Erstdiagnose	30,0 % <sup>2</sup>	5.484
Progress aus Stadium I in die Tumorstadien II oder III <sup>3</sup>	1 – 17 %	55 – 932
Tumorstadium II bei Erstdiagnose	24,4 % <sup>2</sup>	4.460
Tumorstadium III bei Erstdiagnose	13,3 % <sup>2</sup>	2.431
Patienten im Tumorstadium II oder III gesamt <sup>4</sup>	–	6.947 – 7.824
Progress aus den Stadien II oder III in Tumorstadium IV <sup>5</sup> [3]	29 %	<b>2.014 – 2.269</b>
TUR-B: Transurethrale Resektion der Blase		
(1) Prognostizierte Inzidenz des Urothelkarzinoms. Berechnungen sind dem beigegefügteten Excel-Modell zu entnehmen [27].		
(2) Mittlere prozentuale Anteile der Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms bei Erstdiagnose in den deutschen Krebsregistern (siehe Tabelle 3-10)		
(3) Progressionswahrscheinlichkeit von Harnblasenkarzinomen im Tumorstadium I nach einer TUR-B [2]		
(4) Patient:innen in Tumorstadium II und III bei Erstdiagnose und nach Progression aus Tumorstadium I nach einer TUR-B		
(5) Wahrscheinlichkeit der Progression mit Metastasen nach einer radikalen Zystektomie [3]		

### **Fazit zu Schritt 2**

Entsprechend Teilschritt a) werden im Jahr 2024 1.378 Patient:innen im Tumorstadium IV diagnostiziert. In Teilschritt b) wurde mit 2.014 – 2.269 Patient:innen die Anzahl an Patient:innen bestimmt, die nach einer Erstdiagnose in einem früheren Tumorstadium eine Krankheitsprogression erlitten und sich im Jahr 2024 im Tumorstadium IV befinden. Insgesamt ergibt sich für Schritt 2 eine Spanne von **3.392 – 3.646 Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom** im Jahr 2024.

### **Schritt 3: Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie erhalten**

Nivolumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gegeben [19]. Folglich umfasst die Zielpopulation von Nivolumab ausschließlich

Patient:innen, die für eine Behandlung mit einer solchen cisplatinbasierten Chemotherapie, der bisherigen Standardtherapie in der Erstlinienbehandlung, geeignet sind. In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren herangezogene Quellen zum Anteil an Erstlinien-Patient:innen, die eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten, beziehen sich auf Patient:innen, die in retrospektiven Erhebungen eine Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben. Dies wurde vom IQWiG kritisiert, da bei der Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation berücksichtigt werden müsse, dass nicht alle Erstlinien-Patient:innen eine systemische (Chemo-)Therapie erhalten [52]. Für die Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab wird daher zunächst in einem ersten Teilschritt (3a) der Anteil an Patient:innen bestimmt, der eine systemische Erstlinientherapie erhält. In einem zweiten Teilschritt (3b) wird schließlich die Anzahl an Patient:innen berechnet, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind.

### 3a) Patient:innen mit einer systemischen Erstlinientherapie

Drei aktuelle Quellen aus den Jahren 2022, 2023 bzw. 2024 berichten über die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms in der klinischen Praxis (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Quellen zu systemischen Erstlinientherapien bei Patient:innen mit einem metastasierten Urothelkarzinom

Quelle	Region (Erhebungszeitraum)	Anzahl eingeschlossener Patient:innen	Patient:innen mit systemischer Erstlinienbehandlung [n (%)]	Patient:innen mit cisplatinbasierter Chemotherapie [n (%)] <sup>1</sup>
Bilen et al., 2023 [53]	USA (2015 – 2019)	18.888	8.630 (45,7)	3.247 (37,6 %)
Richters et al., 2022 [54]	Niederlande (2016 – 2019)	1.041	404 (38,8)	170 (42,1 %)
Niegisch et al., 2024 [55]	Deutschland (2015-2019) <sup>2</sup>	687	312 (45,4) <sup>2</sup>	–
(1)	Prozent-Anteile in dieser Spalte beziehen sich auf Patient:innen mit einer systemischen Erstlinientherapie.			
(2)	Aus der Studie von Niegisch et al. wird ausschließlich der Wert aus dem Jahr 2019 berücksichtigt, da aufgrund des beobachteten Anstiegs von 2015 – 2019 anzunehmen ist, dass dieser Wert der heutigen Versorgungsrealität am nächsten kommt und damit für die Betrachtung am relevantesten ist.			

Niegisch et al. berichten in einer Analyse von Abrechnungsdaten zweier deutscher Krankenkassen (ca. 8 Millionen Versicherte in den Jahren 2013 – 2020) unter anderem über die Therapielandschaft in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Urothelkarzinoms [55]. Der Anteil an Patient:innen, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, stieg hiernach von 35,4 % im Jahr 2015 auf 45,4 % im Jahr 2019. Bilen et al. werteten in einer weiteren in den USA retrospektiv durchgeführten Kohorten-Studie 18.888 Patient:innen mit einem metastasierten Urothelkarzinom aus; von diesen erhielten 45,7 % eine systemische Erstlinientherapie [53]. Richters et al. berichten in einer retrospektiven Kohorten-Studie basierend auf Daten des Niederländischen Krebsregisters über das Gesamtüberleben von

Patient:innen mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase [54]. Von den 1.041 eingeschlossenen Patient:innen erhielten 404 (38,8 %) eine systemische Erstlinientherapie.

Zusammenfassend zeigen die Daten konsistent, dass weniger als die Hälfte aller Patient:innen mit einem metastasierten Urothelkarzinom eine systemische Erstlinientherapie erhält. Für die Berechnung der Zielpopulation von Nivolumab wird somit eine Spanne von 38,8 – 45,7 % als Anteil für die Patient:innen mit einer systemischen Erstlinientherapie herangezogen.

### **3b) Patient:innen mit einer cisplatinbasierten Erstlinien-Chemotherapie**

Die beiden Publikationen Bilen et al. und Richters et al. stellen die aktuellsten Quellen zum Anteil der cisplatinbasierten Chemotherapie an allen systemischen Erstlinientherapien dar. Mit hoher Konsistenz zwischen dem nordamerikanischen und niederländischen Versorgungskontext werden Anteile von 37,6 % bzw. 42,1 % der cisplatinbasierten Chemotherapie an allen systemischen Erstlinientherapien berichtet [53, 54]. Die Auswertung von Niegisch et al. macht keine Angabe zum Anteil der cisplatinbasierten Chemotherapie; jedoch weisen die 3 Studien in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer Erstlinientherapie eine hohe Konsistenz auf (siehe Tabelle 3-12). Hinweise darauf, dass die Anteile aus den internationalen Quellen nicht auf Deutschland übertragbar sind, liegen nicht vor.

Die Berechnungsschritte für den gesamten Schritt 3 sind in Tabelle 3-13 zusammengefasst. Es ergeben sich **495 – 702 Patient:innen** mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die **für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet** sind. Da Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin mit bis zu 95 % das mit Abstand am häufigsten verabreichte Chemotherapie-Regime ist, stellen diese Zahlen eine sehr gute Näherung für die Zielpopulation von Nivolumab dar [54].

Tabelle 3-13: Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die eine cisplatinbasierte Erstlinien-Chemotherapie erhalten

Herleitungsschritt	Anteil (%) <sup>1</sup>	Anzahl Patient:innen
Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom (aus Schritt 2)	-	3.392 – 3.646
Patient:innen mit einer systemischen Erstlinientherapie	38,8 – 45,7 <sup>2</sup>	1.316 – 1.666
Patient:innen mit einer cisplatinbasierten Erstlinien-Chemotherapie	37,6 – 42,1 <sup>2</sup>	495 – 702
(1)	Prozent-Anteile beziehen sich jeweils auf die absolute Anzahl der Patient:innen aus dem darüberstehenden Rechenschritt.	
(2)	Quellen: [53, 54]	

### **Schritt 4: Patient:innen in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)**

Zur Berechnung der Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patient:innen in der Zielpopulation wurde von einem GKV-Anteil von 88,0 % der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 74.376.076 GKV-Versicherten im April 2024 laut Übersicht des

Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und den Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.09.2023 (84.607.016) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamt [56, 57]. Wird dieser Anteil auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 angewendet, ergeben sich für die **Zielpopulation von Nivolumab 435 – 617 Patient:innen in der GKV**.

### **Unsicherheiten in der Schätzung**

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation stellt eine bestmögliche Schätzung dar, ist aber dennoch mit Unsicherheit behaftet. Um den beschriebenen Unsicherheiten zu begegnen, wurden Spannen in der Herleitung berücksichtigt, wo immer dies sachgemäß war.

Wenn möglich, wurden Kritikpunkte des IQWiG in früheren Nutzenbewertungen für das Urothelkarzinom durch das hier beschriebene Vorgehen adressiert. Dies betrifft insbesondere die Berücksichtigung des Anteils der unbehandelten Erstlinienpatient:innen in Schritt 3 a) der Herleitung [52]. Der vom IQWiG in früheren Verfahren angemerkte hohe Anteil von Patient:innen mit unbekanntem Tumorstadium in den deutschen Krebsregistern ist in den aktuellen Berichten der Krebsregister teilweise deutlich gesunken [58].

Die meisten Quellen zur Epidemiologie des Urothelkarzinoms beziehen sich überwiegend auf (Urothel-)Karzinome der Harnblase. Somit sind beispielsweise die Angaben zum Anteil der verschiedenen Tumorstadien des Urothelkarzinoms in Schritt 2 der Herleitung mit Unsicherheit behaftet, da diese Anteile nur für das Harnblasenkarzinom berichtet werden. Da allerdings etwa 90 % aller Urothelkarzinome in der Harnblase lokalisiert sind, ist der Einfluss dieser Unsicherheit auf die Zahl der Patient:innen in der Zielpopulation gering.

Die Annahme, dass alle Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom dem Tumorstadium IV zuzuordnen sind, ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Da keine besser geeigneten Quellen zur Schätzung des Anteils an nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinomen identifiziert werden konnten, stellt dieses Vorgehen jedoch die bestmögliche Schätzung dar.

Weiterhin handelt es sich bei den herangezogenen Quellen teilweise um US-amerikanische oder auch niederländische Publikationen, die unter Umständen über Versorgungskontexte berichten, die von dem deutschen Versorgungsstandard abweichen können. Sofern vergleichbare Angaben vorlagen, zeigte sich jedoch eine hohe Konsistenz der internationalen Studien, so dass von einer hinreichenden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit*



*unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	Nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)	435 – 617
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Nivolumab. Eine weitere Einteilung der Teilpopulation wurde nicht vorgenommen, da keine Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit zwischen Patientengruppen vorliegen (siehe Modul 4Y).

Entsprechend der Herleitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 des vorliegenden Dossiers, liegt für erwachsene Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin vor.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Informationen im Abschnitt Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) wurden primär der deutschen S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom entnommen. Ergänzend wurden zudem europäische sowie internationale Leitlinien berücksichtigt. Zusätzlich wurden an spezifischen Stellen relevante Einzelarbeiten zitiert.

Informationen zum therapeutischen Bedarf (Abschnitt 3.2.2) wurden neben den medizinischen Leitlinien auch ausgewählten Fachpublikationen entnommen. Die Ableitung der Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab erfolgte auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebiets von Nivolumab sowie den in Modul 4Y dargestellten Daten.

Die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz des Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege basiert auf den vom ZfKD zur Verfügung gestellten epidemiologischen Kennzahlen zum Harnblasenkarzinom bzw. zu den Karzinomen der ableitenden Harnwege für das Jahr 2019.

Für die Eingrenzung auf Patient:innen mit Urothelkarzinom wurden die entsprechenden prozentualen Angaben der Landeskrebsregister berücksichtigt, die an entsprechender Stelle referenziert sind.

Die Eingrenzung auf Patient:innen mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom erfolgte zum einen anhand der in unterschiedlichen Landeskrebsregistern berichteten Anteile der verschiedenen UICC-Tumorstadien. Zum anderen wurden Daten zum Progress aus den jeweiligen Tumorstadien zu einem metastasierten Urothelkarzinom Fachpublikationen entnommen.

Für den Anteil an Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Erstlinienchemotherapie geeignet sind, wurden Fachpublikationen zur Versorgungsrealität in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms herangezogen.

Um den Anteil der GKV-Versicherten innerhalb der Zielpopulation zu ermitteln, wurde neben der Bevölkerungszahl für das Jahr 2023 die verfügbare Anzahl von in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen für das Jahr 2024 ermittelt.

Die Angaben in Abschnitt 3.2.5 resultieren aus den in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Daten zur Zielpopulation sowie der Ableitung des Zusatznutzens in Modul 4Y.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>.
2. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, et al. (2006): Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *European Urology*; 49(3):466-77.
3. Mason J, Hasnain Z, Miranda G, Gill K, Djaladat H, Desai M, et al. (2021): Prediction of Metastatic Patterns in Bladder Cancer: Spatiotemporal Progression and Development of a Novel, Web-based Platform for Clinical Utility. *European Urology Open Science*; 32:8-18.
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft (2023): MAK- und BAT-Werte-Liste 2023. [Zugriff: 14.12.2023]. URL: [https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2023/Iss1/Doc001/mbwl\\_2023\\_deu.pdf](https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2023/Iss1/Doc001/mbwl_2023_deu.pdf).
5. Bolt H, Golka K (2007): Berufsbedingte Krebserkrankungen - Altlasten oder aktuelle Bedrohung? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 132:133-4.
6. International Agency for Research on Cancer (2004): Tobacco Smoke and Involuntary Smoking [Zugriff: 14.12.2023]. URL: [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/2637/ed53d5896888e090c2f9bd5f34d8d8d1d6547a25.pdf](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2637/ed53d5896888e090c2f9bd5f34d8d8d1d6547a25.pdf).
7. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. (2000): Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies. *International Journal of Cancer*; 86(2):289-94.
8. Abol-enein H (2008): Infection: Is it a cause of bladder cancer? *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*; 42(sup218):79-84.
9. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. [Zugriff: 12.12.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile).

10. Massey BD, Nation EF, Gallup CA, Hendricks ED (1965): Carcinoma of the Bladder: 20-year Experience in Private Practice. *Journal of Urology*; 93(2):212-6.
11. Wallace DM, Harris DL (1965): DELAY IN TREATING BLADDER TUMOURS. *The Lancet*; 286(7407):332-4.
12. Hendry W, Manning N, Perry N, Whitfield H, Wickham J (1981): The effects of a haematuria service on the early diagnosis of bladder cancer. *Bladder cancer: principles of combination therapy Butterworths, London*:19-25.
13. Carson CC, III, Segura JW, Greene LF (1979): Clinical Importance of Microhematuria. *JAMA*; 241(2):149-50.
14. Golin AL, Howard RS (1980): Asymptomatic Microscopic Hematuria. *Journal of Urology*; 124(3):389-91.
15. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, Schumann GB, Greenberg RA (1995): Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology*; 46(4):484-9.
16. Turner AG, Hendry WF, Williams GB, Wallace DM (1977): A haematuria diagnostic service. *British Medical Journal*; 2(6078):29-31.
17. Cox CE, Cass AS, Boyce WH (1969): Bladder Cancer: A 26-Year Review. *Journal of Urology*; 101(4):550-8.
18. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF (1977): Clinical Observations on Sixty-nine Cases of in Situ Carcinoma of the Urinary Bladder. *Cancer Research*; 37(8\_Part\_2):2794-8.
19. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Alimohamed N, Grewal S, Wirtz HS, Hepp Z, Sauvageau S, Boyne DJ, et al. (2022): Understanding Treatment Patterns and Outcomes among Patients with De Novo Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: A Population-Level Retrospective Analysis from Alberta, Canada. *Current Oncology*; 29(10):7587-97.
21. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. (2000): Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*; 17(17):3068-77.
22. Grande E, Bamias A, Galsky MD, Kikuchi E, Davis ID, Arranz JÁ, et al. (2023): Overall Survival by Response to First-line Induction Treatment with Atezolizumab plus Platinum-based Chemotherapy or Placebo plus Platinum-based Chemotherapy for Metastatic Urothelial Carcinoma. *European Urology Open Science*; 58:28-36.
23. Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SYS, et al. (2021): Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 22(7):931-45.
24. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, Galsky MD, Loriot Y, Petrylak DP, et al. (2020): Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 21(12):1574-88.
25. Merck Europe B.V. (2017): Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 01/2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

26. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. (2023): Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 389(19):1778-89.
27. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2024): Excel-Modell zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet "Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).
28. Zentrum für Krebsregisterdaten (2023): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).
29. Radespiel-Tröger M, Hakimhashemi A, Lovric A, Meyer M, Opitz J, Petsch S, et al. (2023): Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters, Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019. [Zugriff: 25.09.2023]. URL: [https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lgl\\_ges\\_00114.htm](https://www.bestellen.bayern.de/shoplink/lgl_ges_00114.htm).
30. Krebsregister Baden-Württemberg (2023): Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Baden-Württemberg 2021 Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). Datenstand: 01.06.2023. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
31. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin gGmbH (2023): Histologie 2021 - Harnblase (C67) Alle in Berlin onkologisch versorgte Personen Datenstand: 19.05.2023. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-be-iframe/index.html#/diag/sum/>.
32. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin gGmbH (2023): Histologie 2021 - Harnblase (C67) Alle in Brandenburg onkologisch versorgte Personen. Datenstand: 19.05.2023. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-bb-iframe/index.html#/diag/sum/>.
33. Bremer Krebsregister (2023): Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Bremen 2021 Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). Datenstand: 24.05.2023. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/diagnoses/tumordata/histology-codes>.
34. Hessisches Krebsregister (2023): Krebs in Hessen 2023 Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/media/krebsbericht2023.pdf>.
35. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (2021): Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Diagnosejahre 2008-2018. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://www.kkr-mv.de/download/1987/>.
36. Krebsregister Saarland (2022): Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen. Harnblasenkarzinom (C67) Datenstand: 12.07.2022. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten\\_auswertungen\\_veroeffentlichungen/ergebnisse\\_auswertungen/2022-09-30/2022\\_09\\_08\\_C67\\_epidemiologischer\\_bericht\\_klinische\\_kennzahlen\\_krebsregister\\_saarland.xlsx](https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten_auswertungen_veroeffentlichungen/ergebnisse_auswertungen/2022-09-30/2022_09_08_C67_epidemiologischer_bericht_klinische_kennzahlen_krebsregister_saarland.xlsx).

37. Klinisches Krebsregister Sachsen-Anhalt (2021): 2021 Jahresbericht, Diagnosejahr 2019. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user\\_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Jahresbericht\\_2021\\_Langversion.pdf](https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Jahresbericht_2021_Langversion.pdf).
38. Klinisches Krebsregister Thüringen (2022): Klinisches Krebsregister Thüringen - Jahresbericht 2021. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://cloud.krebsregister-thueringen.de/s/gzA7w68GnF3ePJG>.
39. Krebsregister Hamburg (2021): Histologie 2021 - Harnblase (böartig/in-situ/unsich./unbek.) (C67, D09.0, D41.4) in Hamburg onkologisch versorgte Personen. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: <https://ijbbehandlungsort.krebsregister-hamburg.de/#/diag/tumor/>.
40. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen (2020): Krebs in Niedersachsen, Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. [Zugriff: 25.09.2023]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/wp-content/uploads/2022/08/KB2020-EKN-KKN-KLast-Gesamt.pdf>.
41. Landeskrebsregister NRW (2022): Krebs in Nordrhein-Westfalen - Datenbericht 2019. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR-NRW\\_Datenbericht\\_2019.pdf](https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR-NRW_Datenbericht_2019.pdf).
42. Krebsregister Rheinland-Pfalz (2023): Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/23. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/04\\_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2022\\_Webversion\\_01.pdf](https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2022_Webversion_01.pdf).
43. Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen (2022): Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2011 – 2020. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/auswertungen/2022-07-06\\_Jahresbericht\\_KKR\\_Sachsen.pdf](https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/2022-07-06_Jahresbericht_KKR_Sachsen.pdf).
44. Krebsregister Schleswig-Holstein (2023): Histologie 2022 - Harnblase (C67, D09.0, D41.4) - in Schleswig-Holstein onkologisch versorgte Personen. Datenstand 01.11.2023. [Zugriff: 10.12.2023]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/iBOB/index.html#/diag/tumor/>.
45. Roth S, Ubrig B, Semjonow A, Rathert P (2001): Urothelkarzinom der Harnblase. In: Roth S, Ubrig B, Semjonow A, Rathert P: Klinische Urologie: Vom Befund zur Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 348-69.
46. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. (2012): Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *European Journal of Cancer*; 48(4):456-64.
47. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CPN, Grossman HB, et al. (2006): Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: A single-center experience. *Urology*; 67(3):518-23.
48. Swartz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS (2006): Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology*; 68(6):1164-8.
49. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin gGmbH (2023): UICC-Stadium 2021 - Harnblase (C67) Alle in Berlin onkologisch versorgte Personen. Datenstand: 19.05.2023. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-be-iframe/index.html#/diag/tumor/>.

50. Klinisch-epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin gGmbH (2023): UICC-Stadium 2021 - Harnblase (C67) Alle in Brandenburg onkologisch versorgte Personen. Datenstand: 19.05.2023. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://kkrbb.de/wp-content/uploads/bob-kkrbb-bb-iframe/index.html#/diag/sum/>.
51. Krebsregister Schleswig-Holstein (2023): UICC-Stadien in Schleswig-Holstein 2022 Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). Datenstand: 18.07.2023. [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/diagnoses/tumordata/uicc>.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1122 Avelumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 07.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4499/2021-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Avelumab\\_D-646.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4499/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avelumab_D-646.pdf).
53. Bilen MA, Robinson SB, Schroeder A, Peng J, Kim R, Liu FX, et al. (2023): Clinical and Economic Outcomes in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-Line Systemic Treatment (the IMPACT UC I Study). *The Oncologist*; 28(9):790-8.
54. Richters A, Boormans JL, van der Heijden MS, van der Heijden AG, Meijer RP, Mehra N, et al. (2022): Overall Survival of Patients Receiving Cisplatin or Carboplatin for Primary Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Dutch Nationwide Cohort Study. *European Urology Focus*; 8(4):995-1002.
55. Niegisch G, Grimm M-O, Hardtstock F, Krieger J, Starry A, Osowski U, et al. (2024): Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. *Future Oncology*; Epub ahead of Print; DOI: 10.2217/fon-2023-1065: 1-16
56. Bundesministerium für Gesundheit (2024): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-April 2024 - Stand: 2. Mai 2024. [Zugriff: 23.05.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_April\\_2024\\_.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_April_2024_.pdf).
57. Statistisches Bundesamt (2023): Bevölkerungsstand, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht am 30.09.2023 (Quartalszahlen). Stand: 21. Dezember 2023. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit.html>.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). [Zugriff: 10.12.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4571/2021-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab\\_D-661.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4571/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-661.pdf).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-25 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-15 bis Tabelle 3-25 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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



Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>			
		<i>Nivolumab-Kombinationstherapie</i>			
		In Zyklen: alle 3 Wochen 360 mg	4 – 6	1	
		<i>Nivolumab-Monotherapie</i>			
		In Zyklen: alle 2 Wochen 240 mg oder alle 4 Wochen 480 mg	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0 <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 18,6 oder Q4W: 9,3 <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 17,1 oder Q4W: 8,5		1
		<i>Cisplatin</i>			
		In Zyklen: an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus 70 mg/m <sup>2</sup> KOF	4 – 6	1	
		<i>Gemcitabin</i>			
		In Zyklen: an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF	4 – 6	2	
		<b>2. Therapiejahr</b>			
<i>Nivolumab-Monotherapie</i>					
In Zyklen: alle 2 Wochen 240 mg oder alle 4 Wochen 480 mg	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> <sup>1</sup> Q2W: 25,9 oder Q4W: 13,0 <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> <sup>1</sup> Q2W: 25,4 oder Q4W: 12,7 <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> <sup>1</sup> Q2W: 25,9 oder Q4W: 12,5		1		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>		
		<i>Cisplatin</i>		
		In Zyklen: an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus 70 mg/m <sup>2</sup> KOF	4 – 6	1
		<i>Gemcitabin</i>		
		In Zyklen: an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF	4 – 6	2
		<i>Avelumab</i>		
		In Zyklen: alle 2 Wochen 800 mg	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 16,1 – 19,1 <sup>2</sup> <u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 14,6 – 17,6 <sup>2</sup> <u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 13,1 – 16,1 <sup>2</sup>	1
		<b>2. Therapiejahr</b>		
<i>Avelumab</i>				
In Zyklen: alle 2 Wochen 800 mg	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>1</sup> 26,0	1		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>KOF: Körperoberfläche; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus</p> <p>(1) Die Angabe bezieht sich auf die vorangegangenen Zyklen des ersten Therapiejahres.</p> <p>(2) In der Zulassungsstudie von Avelumab wurde die erste Avelumab-Gabe 4 bis 10 Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis (Gemcitabin an Tag 8 des letzten 21-tägigen Chemotherapie-Zyklus) verabreicht [1]. Dies entspricht einem behandlungsfreien Intervall von 2 bis 8 Wochen nach Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus. Die untere Spanne entspricht dabei einem Abstand von 8 Wochen, die obere Spanne einem Abstand von 2 Wochen zwischen Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-15 stellt den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient:in pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die Therapie mit Nivolumab ist gemäß Fachinformation auf maximal 2 Jahre begrenzt [2]. Der Behandlungsmodus und die Kosten unterscheiden sich zwischen dem ersten und zweiten Therapiejahr sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie, daher erfolgt für beide Therapien jeweils eine Darstellung des ersten und des zweiten Therapiejahres.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Basierend auf den Angaben der Fachinformation ist Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab als Monotherapie, für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen indiziert. Die maximale Behandlungsdauer mit Nivolumab beträgt dabei insgesamt 2 Jahre [2].

#### **1. Therapiejahr**

##### *Nivolumab-Kombinationstherapie*

In Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wird Nivolumab (OPDIVO®) gemäß Fachinformation alle 3 Wochen in einer Dosierung von 360 mg verabreicht, sodass sich ein Behandlungstag in einem dreiwöchigen Zyklus ergibt. Laut Fachinformation können bis zu 6 Zyklen der Kombinationstherapie durchgeführt werden [2]. In Anlehnung an die klinische Praxis, wonach durchschnittlich 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie mit einer Länge von jeweils 21 Tagen durchgeführt werden, werden für die Kombinationstherapie mit Nivolumab ebenfalls 4 bis 6 Zyklen angenommen [3, 4]. Bei einem Behandlungstag mit Nivolumab pro Zyklus ergeben sich entsprechend 4 bis 6 Behandlungstage pro Patient:in im ersten Therapiejahr.

##### *Nivolumab-Monotherapie*

In der sich anschließenden Monotherapiephase wird Nivolumab (OPDIVO®) basierend auf den Angaben in der Fachinformation entweder alle 2 Wochen (Q2W) in einer Dosierung von 240 mg oder alle 4 Wochen (Q4W) in einer Dosierung von 480 mg verabreicht [2]. Folglich ergibt sich pro Patient:in jeweils ein Behandlungstag mit Nivolumab in einem zweiwöchigen oder vierwöchigen Zyklus. Die erste Gabe der Nivolumab-Monotherapie erfolgt bei beiden Behandlungsmodi jeweils drei Wochen nach der letzten Nivolumab-Kombinationsdosis, d. h. die Monotherapie beginnt direkt nach Abschluss des letzten Kombinationstherapie-Zyklus.

Die konkrete Anzahl der Behandlungstage in der Monotherapiephase im ersten Therapiejahr variiert in Abhängigkeit von der Anzahl vorangegangener Kombinationstherapie-Zyklen und je nach gewähltem Behandlungsmodus der Monotherapie (Q2W oder Q4W):

- Nach 4 vorangegangenen, dreiwöchigen Kombinationstherapie-Zyklen können im ersten Therapiejahr noch  $20,1 (= [365 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}] / 14 \text{ Tage})$  zweiwöchige

oder  $10,0 (= [365 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}] / 28 \text{ Tage})$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden.

- Nach 5 vorangegangenen, dreiwöchigen Kombinationstherapie-Zyklen können im ersten Therapiejahr noch  $18,6 (= [365 \text{ Tage} - 5 \times 21 \text{ Tage}] / 14 \text{ Tage})$  zweiwöchige oder  $9,3 (= [365 \text{ Tage} - 5 \times 21 \text{ Tage}] / 28 \text{ Tage})$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden.
- Nach 6 vorangegangenen, dreiwöchigen Kombinationstherapie-Zyklen können im ersten Therapiejahr noch  $17,1 (= [365 \text{ Tage} - 6 \times 21 \text{ Tage}] / 14 \text{ Tage})$  zweiwöchige oder  $8,5 (= [365 \text{ Tage} - 6 \times 21 \text{ Tage}] / 28 \text{ Tage})$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden.

Da bei beiden Monotherapie-Behandlungsmodi jeweils ein Behandlungstag mit Nivolumab pro Zyklus erfolgt, entspricht die hier hergeleitete Anzahl der Monotherapie-Zyklen im ersten Therapiejahr auch der Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in im ersten Therapiejahr.

### *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin*

Die Angaben zum Behandlungsmodus erfolgen in Anlehnung an die klinische Praxis, wonach durchschnittlich 4 bis 6 Zyklen der Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin in 21-tägigen Zyklen verabreicht werden [3, 4]. Entsprechend wurde Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin in der Zulassungsstudie CA209-901 ebenfalls in 21-tägigen Zyklen verabreicht [5]. Hierbei erfolgt an Tag 1 eine Behandlung mit Cisplatin in einer Dosierung von  $70 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche und an den Tagen 1 und 8 eine Behandlung mit Gemcitabin in einer Dosierung von  $1.000 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche [6]. Für Cisplatin ergibt sich demnach ein Behandlungstag pro 21-Tage-Zyklus und für Gemcitabin ergeben sich zwei Behandlungstage pro 21-Tage-Zyklus. Bei 4 bis 6 Zyklen pro Patient:in resultieren somit insgesamt 4 bis 6 Behandlungstage mit Cisplatin und 8 bis 12 Behandlungstage mit Gemcitabin im ersten Therapiejahr.

## **2. Therapiejahr**

### *Nivolumab-Monotherapie*

Im zweiten Therapiejahr wird die im ersten Therapiejahr begonnene Monotherapie mit Nivolumab fortgeführt. Da die Therapiedauer von Nivolumab (OPDIVO®) auf maximal 2 Jahre begrenzt ist, werden analog der bisherigen Vorgehensweise des G-BA nur diejenigen Zyklen dargestellt, die innerhalb dieses Zeitraumes vollständig abgeschlossen werden können [2, 7]. Um die Anzahl der Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr zu ermitteln, wird in zwei Schritten vorgegangen: Im ersten Schritt wird die Anzahl der Monotherapie-Zyklen, die über 2 Jahre ( $\cong 730$  Tage) insgesamt vollständig abgeschlossen werden können, ermittelt. Im zweiten Schritt wird dann die Anzahl der Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr bestimmt, indem von den über einen Zeitraum von zwei Jahren vollständig möglichen Monotherapie-Zyklen diejenigen, die bereits im ersten Therapiejahr stattgefunden haben, subtrahiert werden.

Die Anzahl an Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr richtet sich somit nach der Anzahl vorangegangener Kombinationstherapie-Zyklen und dem gewählten Behandlungsmodus für die Monotherapie (Q2W oder Q4W) im ersten Therapiejahr:

- Nach 4 vorangegangenen, dreiwöchigen Kombinationstherapie-Zyklen im ersten Therapiejahr können über einen Zeitraum von zwei Jahren rein rechnerisch noch insgesamt  $46,1 = (730 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}) / 14 \text{ Tage}$  zweiwöchige oder  $23,1 = (730 \text{ Tage} - 4 \times 21 \text{ Tage}) / 28 \text{ Tage}$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden. Folglich können insgesamt 46 zweiwöchige oder 23 vierwöchige Monotherapie-Zyklen über einen Zeitraum von zwei Jahren vollständig abgeschlossen werden. Werden hiervon die im ersten Therapiejahr erfolgten Monotherapie-Zyklen subtrahiert, ergeben sich so schließlich  $25,9 = 46 \text{ Zyklen} - 20,1 \text{ Zyklen}$  zweiwöchige oder  $13,0 = 23 \text{ Zyklen} - 10,0 \text{ Zyklen}$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr.
- Nach 5 vorangegangenen, dreiwöchigen Kombinationstherapie-Zyklen im ersten Therapiejahr können über einen Zeitraum von zwei Jahren rein rechnerisch noch insgesamt  $44,6 = (730 \text{ Tage} - 5 \times 21 \text{ Tage}) / 14 \text{ Tage}$  zweiwöchige oder  $22,3 = (730 \text{ Tage} - 5 \times 21 \text{ Tage}) / 28 \text{ Tage}$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden. Folglich können insgesamt 44 zweiwöchige oder 22 vierwöchige Monotherapie-Zyklen über einen Zeitraum von zwei Jahren vollständig abgeschlossen werden. Werden hiervon die im ersten Therapiejahr erfolgten Monotherapie-Zyklen subtrahiert, ergeben sich so schließlich  $25,4 = 44 \text{ Zyklen} - 18,6 \text{ Zyklen}$  zweiwöchige oder  $12,7 = 22 \text{ Zyklen} - 9,3 \text{ Zyklen}$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr.
- Nach 6 vorangegangenen, dreiwöchigen Zyklen der Kombinationstherapie im ersten Therapiejahr können über einen Zeitraum von zwei Jahren rein rechnerisch noch insgesamt  $43,1 = (730 \text{ Tage} - 6 \times 21 \text{ Tage}) / 14 \text{ Tage}$  zweiwöchige oder  $21,6 = (730 \text{ Tage} - 6 \times 21 \text{ Tage}) / 28 \text{ Tage}$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen durchgeführt werden. Folglich können insgesamt 43 zweiwöchige oder 21 vierwöchige Monotherapie-Zyklen über einen Zeitraum von zwei Jahren vollständig abgeschlossen werden. Werden hiervon die im ersten Therapiejahr erfolgten Monotherapie-Zyklen subtrahiert, ergeben sich so schließlich  $25,9 = 43 \text{ Zyklen} - 17,1 \text{ Zyklen}$  zweiwöchige oder  $12,5 = 21 \text{ Zyklen} - 8,5 \text{ Zyklen}$  vierwöchige Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr.

Da bei beiden Monotherapie-Behandlungsmodi jeweils ein Behandlungstag mit Nivolumab pro Zyklus erfolgt, entspricht die hier hergeleitete Anzahl der Monotherapie-Zyklen im zweiten Therapiejahr auch der Anzahl der Behandlungstage pro Patient:in im zweiten Therapiejahr.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs legte der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die Kombination von Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®) als Erhaltungstherapie für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, als zVT fest (siehe Abschnitt 3.1). Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von BAVENCIO® nicht angegeben; die Verabreichung von Avelumab soll solange fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung nicht mehr vertragen wird [8].

### 1. Therapiejahr

#### *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin*

Die Angaben zum Behandlungsmodus erfolgen in Anlehnung an die klinische Praxis, wonach durchschnittlich 4 bis 6 Zyklen der Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin verabreicht werden [4]. Die vorherige Gabe von 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie war ebenfalls Einschlusskriterium in der Zulassungsstudie von Avelumab [1]. Entsprechend der klinischen Praxis wird die Zykluslänge auf 21 Tage begrenzt [3]. Hierbei erfolgt an Tag 1 eine Behandlung mit Cisplatin in einer Dosierung von 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und an den Tagen 1 und 8 eine Behandlung mit Gemcitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [6]. Für Cisplatin ergibt sich demnach ein Behandlungstag pro 21-Tage-Zyklus und für Gemcitabin ergeben sich zwei Behandlungstage pro 21-Tage-Zyklus. Bei 4 bis 6 Zyklen pro Patient:in resultieren somit insgesamt 4 bis 6 Behandlungstage mit Cisplatin und 8 bis 12 Behandlungstage mit Gemcitabin im ersten Therapiejahr.

#### *Avelumab*

Gemäß Fachinformation wird Avelumab (BAVENCIO®) als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind, angewendet [8]. Hierbei wird Avelumab alle 2 Wochen in einer Dosierung von 800 mg verabreicht, sodass sich pro Patient:in jeweils ein Behandlungstag in einem zweiwöchigen Zyklus ergibt.

Der Fachinformation von BAVENCIO® sind keine Empfehlungen zum zeitlich erforderlichen Abstand zwischen Chemotherapie und der ersten Avelumab-Gabe zu entnehmen. Für die nachfolgenden Kalkulationen wurde daher die Zulassungsstudie von Avelumab herangezogen, wonach die erste Avelumab-Gabe 4 bis 10 Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis erfolgt ist [1]. Bei der hier betrachteten Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin stellt die Gemcitabin-Gabe an Tag 8 des letzten dreiwöchigen Zyklus die letzte Chemotherapie-Dosis dar. Würde die erste Avelumab-Gabe direkt nach Abschluss des letzten dreiwöchigen Chemotherapie-Zyklus verabreicht werden, entspräche dies einem Abstand von 2 Wochen zwischen der letzten Gemcitabin-Gabe und der ersten Avelumab-Gabe. Um einen Abstand von 4 bis 10 Wochen zwischen letzter Gemcitabin-Gabe und erster Avelumab-Gabe einzuhalten, muss nach Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus zusätzlich ein behandlungsfreies Intervall von 2 bis 8 Wochen ( $\cong$  14 bis 56 Tage) abgewartet werden.

Die konkrete Anzahl der Behandlungstage mit Avelumab im ersten Therapiejahr variiert folglich sowohl in Abhängigkeit von der Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Zyklen als auch der Dauer des behandlungsfreien Intervalls zwischen Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe:

- Nach 4 vorangegangenen, dreiwöchigen Chemotherapie-Zyklen und einem sich daran anschließenden behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen ergeben sich  $19,1 (= [365 \text{ Tage} - (4 \times 21 \text{ Tage} + 14 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab. Beträgt das behandlungsfreie Intervall nach Abschluss der Chemotherapie-Zyklen 8 Wochen, erfolgen  $16,1 (= [365 \text{ Tage} - (4 \times 21 \text{ Tage} + 56 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab. Somit ergibt sich je nach Dauer des behandlungsfreien Intervalls zwischen letztem Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe pro Patient:in eine Spanne von 16,1 bis 19,1 Behandlungstagen mit Avelumab im ersten Therapiejahr.
- Nach 5 vorangegangenen, dreiwöchigen Chemotherapie-Zyklen und einem sich daran anschließenden behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen ergeben sich  $17,6 (= [365 \text{ Tage} - (5 \times 21 \text{ Tage} + 14 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab. Beträgt das behandlungsfreie Intervall nach Abschluss der Chemotherapie-Zyklen 8 Wochen, erfolgen  $14,6 (= [365 \text{ Tage} - (5 \times 21 \text{ Tage} + 56 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab. Somit ergibt sich je nach Dauer des behandlungsfreien Intervalls zwischen letztem Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe pro Patient:in eine Spanne von 14,6 bis 17,6 Behandlungstagen mit Avelumab im ersten Therapiejahr.
- Nach 6 vorangegangenen, dreiwöchigen Chemotherapie-Zyklen und einem sich daran anschließenden behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen ergeben sich  $16,1 (= [365 \text{ Tage} - (6 \times 21 \text{ Tage} + 14 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab. Beträgt das behandlungsfreie Intervall nach Abschluss der Chemotherapie-Zyklen 8 Wochen, erfolgen  $13,1 (= [365 \text{ Tage} - (6 \times 21 \text{ Tage} + 56 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab. Somit ergibt sich je nach Dauer des behandlungsfreien Intervalls zwischen letztem Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe pro Patient:in eine Spanne von 13,1 bis 16,1 Behandlungstagen mit Avelumab im ersten Therapiejahr.

## 2. Therapiejahr

### *Avelumab*

Im zweiten Therapiejahr wird die im ersten Therapiejahr begonnene Erhaltungstherapie mit Avelumab fortgeführt [8]. Um die Anzahl der Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr zu ermitteln, wird in zwei Schritten vorgegangen: Im ersten Schritt wird die Anzahl der Behandlungstage mit Avelumab ermittelt, die über den betrachteten Zeitraum von 2 Jahren, d. h. 730 Tagen, insgesamt möglich sind. Da die Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß der Fachinformation von BAVENCIO® zeitlich nicht begrenzt ist, werden alle über den betrachteten Zeitraum von zwei Jahren rein rechnerisch möglichen Behandlungstage berück-

sichtigt. Hiervon werden dann im zweiten Schritt diejenigen Behandlungstage subtrahiert, die bereits im ersten Therapiejahr stattgefunden haben.

Die Anzahl an Behandlungstagen mit Avelumab im zweiten Therapiejahr richtet sich somit nach der Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Zyklen und dem behandlungsfreien Intervall zwischen letztem Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe im ersten Therapiejahr:

- Werden im ersten Therapiejahr 4 dreiwöchige Chemotherapie-Zyklen mit einem sich daran anschließenden behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen durchgeführt, so können insgesamt  $45,1 (= [730 \text{ Tage} - (4 \times 21 \text{ Tage} + 14 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab über einen Zeitraum von zwei Jahren erfolgen. Werden hiervon die 19,1 Behandlungstage des ersten Therapiejahres subtrahiert, ergeben sich 26,0 Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr. Beträgt das behandlungsfreie Intervall nach Abschluss der Chemotherapie-Zyklen 8 Wochen, können insgesamt  $42,1 (= [730 \text{ Tage} - (4 \times 21 \text{ Tage} + 56 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab über einen Zeitraum von zwei Jahren erfolgen. Durch Subtraktion der 16,1 Behandlungstage des ersten Therapiejahres ergeben sich ebenfalls 26,0 Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr.
- Werden im ersten Therapiejahr 5 dreiwöchige Chemotherapie-Zyklen mit einem sich daran anschließenden behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen durchgeführt, so können insgesamt  $43,6 (= [730 \text{ Tage} - (5 \times 21 \text{ Tage} + 14 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab über einen Zeitraum von zwei Jahren erfolgen. Werden hiervon die 17,6 Behandlungstage des ersten Therapiejahres subtrahiert, ergeben sich 26,0 Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr. Beträgt das behandlungsfreie Intervall nach Abschluss der Chemotherapie-Zyklen 8 Wochen, können insgesamt  $40,6 (= [730 \text{ Tage} - (5 \times 21 \text{ Tage} + 56 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab über einen Zeitraum von zwei Jahren erfolgen. Durch Subtraktion der 14,6 Behandlungstage des ersten Therapiejahres ergeben sich ebenfalls 26,0 Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr.
- Werden im ersten Therapiejahr 6 dreiwöchige Chemotherapie-Zyklen mit einem sich daran anschließenden behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen durchgeführt, so können insgesamt  $42,1 (= [730 \text{ Tage} - (6 \times 21 \text{ Tage} + 14 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab über einen Zeitraum von zwei Jahren erfolgen. Werden hiervon die 16,1 Behandlungstage des ersten Therapiejahres subtrahiert, ergeben sich 26,0 Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr. Beträgt das behandlungsfreie Intervall nach Abschluss der Chemotherapie-Zyklen 8 Wochen, können insgesamt  $39,1 (= [730 \text{ Tage} - (6 \times 21 \text{ Tage} + 56 \text{ Tage})] / 14 \text{ Tage})$  Behandlungstage mit Avelumab über einen Zeitraum von zwei Jahren erfolgen. Durch Subtraktion der 13,1 Behandlungstage des ersten Therapiejahres ergeben sich ebenfalls 26,0 Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr.



Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>	
		<i>Nivolumab-Kombinationstherapie</i>	
		In Zyklen: alle 3 Wochen 360 mg	4 – 6
		<i>Nivolumab-Monotherapie</i>	
		In Zyklen: alle 2 Wochen 240 mg oder alle 4 Wochen 480 mg	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0 <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 18,6 oder Q4W: 9,3 <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 17,1 oder Q4W: 8,5
		<i>Cisplatin</i>	
		In Zyklen: an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus 70 mg/m <sup>2</sup> KOF	4 – 6
		<i>Gemcitabin</i>	
		In Zyklen: an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF	8 – 12
		<b>2. Therapiejahr</b>	
<i>Nivolumab-Monotherapie</i>			
In Zyklen: alle 2 Wochen 240 mg oder alle 4 Wochen 480 mg	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> <sup>1</sup> Q2W: 25,9 oder Q4W: 13,0 <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> <sup>1</sup> Q2W: 25,4 oder Q4W: 12,7 <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> <sup>1</sup> Q2W: 25,9 oder Q4W: 12,5		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>	
		<i>Cisplatin</i>	
		In Zyklen: an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus 70 mg/m <sup>2</sup> KOF	4 – 6
		<i>Gemcitabin</i>	
		In Zyklen: an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus 1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF	8 – 12
		<i>Avelumab</i>	
		In Zyklen: alle 2 Wochen 800 mg	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 16,1 – 19,1 <sup>2</sup> <u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 14,6 – 17,6 <sup>2</sup> <u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 13,1 – 16,1 <sup>2</sup>
		<b>2. Therapiejahr</b>	
<i>Avelumab</i>			
In Zyklen: alle 2 Wochen 800 mg	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>1</sup> 26,0		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>KOF: Körperoberfläche; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus</p> <p>(1) Die Angabe bezieht sich auf die vorangegangenen Zyklen des ersten Therapiejahres.</p> <p>(2) In der Zulassungsstudie von Avelumab wurde die erste Avelumab-Gabe 4 bis 10 Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis (Gemcitabin an Tag 8 des letzten 21-tägigen Chemotherapie-Zyklus) verabreicht [1]. Dies entspricht einem behandlungsfreien Intervall von 2 bis 8 Wochen nach Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus. Die untere Spanne entspricht dabei einem Abstand von 8 Wochen, die obere Spanne einem Abstand von 2 Wochen zwischen Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>			
		<i>Nivolumab-Kombinationstherapie</i>			
		4 – 6	360 mg ( $\cong$ 3 DSF à 120 mg)	Bei 4 Zyklen: 1.440 mg ( $\cong$ 12 DSF à 120 mg) Bei 5 Zyklen: 1.800 mg ( $\cong$ 15 DSF à 120 mg) Bei 6 Zyklen: 2.160 mg ( $\cong$ 18 DSF à 120 mg)	
		<i>Nivolumab-Monotherapie</i>			
		<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0	Q2W: 240 mg ( $\cong$ 2 DSF à 120 mg) oder Q4W: 480 mg ( $\cong$ 4 DSF à 120 mg)	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 4.824 mg ( $\cong$ 40,2 DSF à 120 mg) oder Q4W: 4.800 mg ( $\cong$ 40,0 DSF à 120 mg)	
		<u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 18,6 oder Q4W: 9,3		<u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W oder Q4W: 4.464 mg ( $\cong$ 37,2 DSF à 120 mg)	
		<u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 17,1 oder Q4W: 8,5		<u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 4.104 mg ( $\cong$ 34,2 DSF à 120 mg) oder Q4W: 4.080 mg ( $\cong$ 34,0 DSF à 120 mg)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<i>Cisplatin</i>		
		4 – 6	70 mg/m <sup>2</sup> KOF: 133,7 mg <sup>1</sup> ( $\cong$ 1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 534,8 mg ( $\cong$ 4 DSF à 100 mg + 4 DSF à 50 mg) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 668,5 mg ( $\cong$ 5 DSF à 100 mg + 5 DSF à 50 mg) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 802,2 mg ( $\cong$ 6 DSF à 100 mg + 6 DSF à 50 mg)
		<i>Gemcitabin</i>		
		8 – 12	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF: 1.910 mg <sup>1</sup> ( $\cong$ 2 DSF à 1.000 mg)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 15.280 mg ( $\cong$ 16 DSF à 1.000 mg) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 19.100 mg ( $\cong$ 20 DSF à 1.000 mg) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 22.920 mg ( $\cong$ 24 DSF à 1.000 mg)
		<b>2. Therapiejahr</b>		
		<i>Nivolumab-Monotherapie</i>		
		<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> <sup>2</sup> Q2W: 25,9 oder Q4W: 13,0 <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> <sup>2</sup> Q2W: 25,4 oder Q4W: 12,7 <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> <sup>2</sup> Q2W: 25,9 oder Q4W: 12,5	Q2W: 240 mg ( $\cong$ 2 DSF à 120 mg) oder Q4W: 480 mg ( $\cong$ 4 DSF à 120 mg)	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> <sup>2</sup> Q2W: 6.216 mg ( $\cong$ 51,8 DSF à 120 mg) oder Q4W: 6.240 mg ( $\cong$ 52,0 DSF à 120 mg) <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> <sup>2</sup> Q2W oder Q4W: 6.096 mg ( $\cong$ 50,8 DSF à 120 mg) <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> <sup>2</sup> Q2W: 6.216 mg ( $\cong$ 51,8 DSF à 120 mg) oder Q4W: 6.000 mg ( $\cong$ 50,0 DSF à 120 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>		
		<i>Cisplatin</i>		
		4 – 6	70 mg/m <sup>2</sup> KOF: 133,7 mg <sup>1</sup> ( $\cong$ 1 DSF à 100 mg + 1 DSF à 50 mg)	Bei 4 Zyklen: 534,8 mg ( $\cong$ 4 DSF à 100 mg + 4 DSF à 50 mg) Bei 5 Zyklen: 668,5 mg ( $\cong$ 5 DSF à 100 mg + 5 DSF à 50 mg) Bei 6 Zyklen: 802,2 mg ( $\cong$ 6 DSF à 100 mg + 6 DSF à 50 mg)
		<i>Gemcitabin</i>		
		8 – 12	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF: 1.910 mg <sup>1</sup> ( $\cong$ 2 DSF à 1.000 mg)	Bei 4 Zyklen: 15.280 mg ( $\cong$ 16 DSF à 1.000 mg) Bei 5 Zyklen: 19.100 mg ( $\cong$ 20 DSF à 1.000 mg) Bei 6 Zyklen: 22.920 mg ( $\cong$ 24 DSF à 1.000 mg)
		<i>Avelumab</i>		
		<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 16,1 – 19,1	800 mg ( $\cong$ 4 DSF à 200 mg)	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 12.880 mg – 15.280 mg ( $\cong$ 64,4 – 76,4 DSF à 200 mg)
		<u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 14,6 – 17,6		<u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 11.680 mg – 14.080 mg ( $\cong$ 58,4 – 70,4 DSF à 200 mg)
		<u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 13,1 – 16,1		<u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 10.480 mg – 12.880 mg ( $\cong$ 52,4 – 64,4 DSF à 200 mg)
		<b>2. Therapiejahr</b>		
<i>Avelumab</i>				
<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>2</sup> 26,0	800 mg ( $\cong$ 4 DSF à 200 mg)	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>2</sup> 20.800 mg ( $\cong$ 104,0 DSF à 200 mg)		
DSF: Durchstechflasche; KOF: Körperoberfläche; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus				
(1) Der Verbrauch pro Gabe basiert auf einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m <sup>2</sup> (Berechnung nach DuBois bei Zugrundelegung der durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensus 2021 [9, 10]).				
(2) Die Angabe bezieht sich auf die vorangegangenen Zyklen des ersten Therapiejahres.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der in Tabelle 3-17 angegebene Jahresverbrauch pro Patient:in basiert auf den Dosierungsangaben der entsprechenden Fachinformationen und den in Tabelle 3-16 hergeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr. Der Jahresverbrauch pro Patient:in ist jeweils in Milligramm und in der hierfür erforderlichen Anzahl an Durchstechflaschen angegeben.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensus des Jahres 2021 zugrunde gelegt und die Körperoberfläche anhand der DuBois-Formel berechnet. Gemäß Mikrozensus beträgt die durchschnittliche Körpergröße 172,5 cm und das durchschnittliche Körpergewicht 77,7 kg [10]. Nach DuBois berechnet sich hiernach eine auf zwei Nachkommastellen gerundete Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> [9]:

$$\begin{aligned} KOF [m^2] &= 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \\ &= 0,007184 \times 172,5^{0,725} \times 77,7^{0,425} = 1,91 \end{aligned}$$

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### **1. Therapiejahr**

#### *Nivolumab-Kombinationstherapie*

Gemäß Fachinformation von OPDIVO<sup>®</sup> beträgt die empfohlene Dosierung in der Kombinationsphase 360 mg Nivolumab alle 3 Wochen. Dies entspricht einem Verbrauch pro Gabe von 3 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab [2].

Der Jahresverbrauch pro Patient:in im ersten Therapiejahr richtet sich nach der Anzahl an durchgeführten Kombinationstherapie-Zyklen: Bei 4 Zyklen und entsprechend 4 Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr entsteht ein Jahresverbrauch von 1.440 mg (= 4 Gaben × 360 mg) bzw. 12 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab. Werden 5 Zyklen und entsprechend 5 Behandlungstage pro Patient:in pro Jahr durchgeführt, ergibt sich ein Jahresverbrauch von 1.800 mg (= 5 Gaben × 360 mg) bzw. 15 Durchstechflaschen à 120 mg. Bei der maximalen Anzahl von 6 Zyklen und entsprechend 6 Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr resultiert ein Jahresverbrauch von 2.160 mg (= 6 Gaben × 360 mg) bzw. 18 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab.

#### *Nivolumab-Monotherapie*

Die empfohlene Dosierung der sich anschließenden Nivolumab-Monotherapie beträgt gemäß Fachinformation von OPDIVO<sup>®</sup> entweder 240 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 480 mg alle 4 Wochen (Q4W) [2]. Demnach ergibt sich im zweiwöchigen Monotherapie-Zyklus ein Verbrauch von 2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Gabe und im vierwöchigen Monotherapie-Zyklus ein Verbrauch von 4 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Gabe.

Der konkrete Jahresverbrauch pro Patient:in im ersten Therapiejahr variiert in Abhängigkeit von der Anzahl vorangegangener Kombinationstherapie-Zyklen und je nach gewähltem Behandlungsmodus (Q2W oder Q4W) der Monotherapie:

- Nach 4 vorangegangenen Kombinationstherapie-Zyklen ergibt sich im zweiwöchigen Monotherapie-Behandlungsmodus bei 20,1 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 4.824 mg (= 20,1 Gaben × 240 mg) bzw. 40,2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in im ersten Therapiejahr. Wird der vierwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, entsteht bei 10,0 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 4.800 mg (= 10,0 Gaben × 480 mg) bzw. 40,0 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in im ersten Therapiejahr.
- Nach 5 vorangegangenen Kombinationstherapie-Zyklen ergibt sich sowohl im zweiwöchigen Monotherapie-Behandlungsmodus mit 18,6 Behandlungstagen als auch im vierwöchigen Monotherapie-Behandlungsmodus mit 9,3 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 4.464 mg (= 18,6 Gaben × 240 mg oder 9,3 Gaben × 480 mg) bzw. 37,2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in im ersten Therapiejahr.
- Nach 6 vorangegangenen Kombinationstherapie-Zyklen ergibt sich im zweiwöchigen Monotherapie-Behandlungsmodus bei 17,1 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 4.104 mg (= 17,1 Gaben × 240 mg) bzw. 34,2 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in im ersten Therapiejahr. Wird der vierwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, entsteht bei 8,5 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 4.080 mg (= 8,5 Gaben × 480 mg) bzw. 34,0 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in im ersten Therapiejahr.

#### *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin*

Die Dosierungsangaben der Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin basieren auf der Fachinformation von Gemcitabin (z. B. Gemcitabin AqVida). Hiernach beträgt die empfohlene Dosierung von Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und die empfohlene Dosierung von Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [6].

Unter Bezugnahme auf die durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensus und der Berechnung der Körperoberfläche nach DuBois resultiert hieraus für Cisplatin ein Verbrauch pro Gabe von 133,7 mg (= 70 mg/m<sup>2</sup> KOF × 1,91 m<sup>2</sup> KOF), wofür jeweils eine Durchstechflasche à 100 mg und eine Durchstechflasche à 50 mg benötigt wird. Für Gemcitabin ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 1.910 mg (= 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF × 1,91 m<sup>2</sup> KOF), wofür 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg benötigt werden [9, 10]. Der Jahresverbrauch an Cisplatin und Gemcitabin pro Patient:in im ersten Therapiejahr richtet sich nach der Anzahl an durchgeführten Behandlungszyklen:

Bei 4 bzw. 5 bzw. 6 Zyklen und entsprechend 4 bzw. 5 bzw. 6 Behandlungstagen mit Cisplatin pro Patient:in pro Jahr entsteht ein Jahresverbrauch von 534,8 mg (= 4 Gaben × 133,7 mg) bzw. 668,5 mg (= 5 Gaben × 133,7 mg) bzw. 802,2 mg (= 6 Gaben × 133,7 mg). Dies entspricht

einem Jahresverbrauch von jeweils 4 bzw. 5 bzw. 6 Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin und 4 bzw. 5 bzw. 6 Durchstechflaschen à 50 mg Cisplatin pro Patient:in.

Bei 4 bzw. 5 bzw. 6 Zyklen und entsprechend 8 bzw. 10 bzw. 12 Behandlungstagen mit Gemcitabin pro Patient:in pro Jahr entsteht ein Jahresverbrauch von 15.280 mg (= 8 Gaben × 1.910 mg) bzw. 19.100 mg (= 10 Gaben × 1.910 mg) bzw. 22.920 mg (= 12 Gaben × 1.910 mg). Dies entspricht einem Jahresverbrauch von jeweils 16 bzw. 20 bzw. 24 Durchstechflaschen à 1.000 mg Gemcitabin pro Patient:in.

## **2. Therapiejahr**

### *Nivolumab-Monotherapie*

Im zweiten Therapiejahr wird die im ersten Therapiejahr begonnene Nivolumab-Monotherapie entsprechend des gewählten Behandlungsmodus, d. h. 240 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 480 mg alle 4 Wochen (Q4W), fortgeführt.

Der konkrete Jahresverbrauch pro Patient:in im zweiten Therapiejahr richtet sich dann nach der Anzahl vorangegangener Kombinationstherapie-Zyklen und dem gewählten Monotherapie-Behandlungsmodus im ersten Therapiejahr:

- Wurden im ersten Therapiejahr 4 Kombinationstherapie-Zyklen durchgeführt und der zweiwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, so erfolgen im zweiten Therapiejahr pro Patient:in noch 25,9 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 6.216 mg (= 25,9 Gaben × 240 mg) und entsprechend 51,8 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab. Wurde der vierwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, entsteht bei verbleibenden 13,0 Behandlungstagen im zweiten Therapiejahr ein Jahresverbrauch von 6.240 mg (= 13,0 Gaben × 480 mg) und entsprechend 52,0 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in.
- Wurden im ersten Therapiejahr 5 Kombinationstherapie-Zyklen durchgeführt, so werden im zweiten Therapiejahr pro Patient:in noch 25,4 Behandlungstage im zweiwöchigen Monotherapie-Behandlungsmodus oder 12,7 Behandlungstage im vierwöchigen Monotherapie-Behandlungsmodus durchgeführt. Bei beiden Behandlungsmodi resultiert hieraus im zweiten Therapiejahr ein Jahresverbrauch von 6.096 mg (= 25,4 Gaben × 240 mg oder 12,7 Gaben × 480 mg) und entsprechend 50,8 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in.
- Wurden im ersten Therapiejahr 6 Kombinationstherapie-Zyklen durchgeführt und der zweiwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, so erfolgen im zweiten Therapiejahr pro Patient:in noch 25,9 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 6.216 mg (= 25,9 Gaben × 240 mg) und entsprechend 51,8 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab. Wurde der vierwöchige Monotherapie-Behandlungsmodus gewählt, entsteht bei verbleibenden 12,5 Behandlungstagen im zweiten Therapiejahr ein Jahresverbrauch von 6.000 mg (= 12,5 Gaben × 480 mg) und entsprechend 50,0 Durchstechflaschen à 120 mg Nivolumab pro Patient:in.



## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 1. Therapiejahr

#### *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin*

Die Angaben zum bei der Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin anfallenden Verbrauch basieren auf der Fachinformation von Gemcitabin (z. B. Gemcitabin AqVida) und entsprechen den bereits gemachten Angaben beim zu bewertenden Arzneimittel, sodass diese an dieser Stelle nicht erneut aufgeführt werden.

#### *Avelumab*

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation wird Avelumab (BAVENCIO®) in einer Dosierung von 800 mg alle 2 Wochen verabreicht [8]. Hieraus resultiert ein Verbrauch von 4 Durchstechflaschen à 200 mg Avelumab pro Gabe.

Der konkrete Jahresverbrauch pro Patient:in im ersten Therapiejahr richtet sich nach der Anzahl an vorangegangenen Chemotherapie-Zyklen und der jeweiligen Spanne an Behandlungstagen mit Avelumab, die sich aufgrund der variablen Dauer von 2 bis 8 Wochen zwischen Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe ergibt:

- Nach 4 vorangegangenen Chemotherapie-Zyklen ergibt sich je nach Dauer des behandlungsfreien Intervalls zwischen letztem Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe pro Patient:in eine Spanne von 16,1 bis 19,1 Behandlungstagen mit Avelumab im ersten Therapiejahr. Hieraus resultiert pro Patient:in im ersten Therapiejahr ein Jahresverbrauch von 12.880 mg (= 16,1 Gaben × 800 mg) bis 15.280 mg (= 19,1 Gaben × 800 mg) bzw. 64,4 bis 76,4 Durchstechflaschen à 200 mg Avelumab.
- Nach 5 vorangegangenen Chemotherapie-Zyklen ergibt sich je nach Dauer des behandlungsfreien Intervalls zwischen letztem Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe pro Patient:in eine Spanne von 14,6 bis 17,6 Behandlungstagen mit Avelumab im ersten Therapiejahr. Hieraus resultiert pro Patient:in im ersten Therapiejahr ein Jahresverbrauch von 11.680 mg (= 14,6 Gaben × 800 mg) bis 14.080 mg (= 17,6 Gaben × 800 mg) bzw. 58,4 bis 70,4 Durchstechflaschen à 200 mg Avelumab.
- Nach 6 vorangegangenen Chemotherapie-Zyklen ergibt sich je nach Dauer des behandlungsfreien Intervalls zwischen letztem Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe pro Patient:in eine Spanne von 13,1 bis 16,1 Behandlungstagen mit Avelumab im ersten Therapiejahr. Hieraus resultiert pro Patient:in im ersten Therapiejahr ein Jahresverbrauch von 10.480 mg (= 13,1 Gaben × 800 mg) bis 12.880 mg (= 16,1 Gaben × 800 mg) bzw. 52,4 bis 64,4 Durchstechflaschen à 200 mg Avelumab.

## 2. Therapiejahr

### Avelumab

Im zweiten Therapiejahr wird die im ersten Therapiejahr begonnene Therapie mit Avelumab fortgeführt. Bei 4 bis 6 vorangegangenen Chemotherapie-Zyklen und einem behandlungsfreien Intervall von 2 bis 8 Wochen zwischen Abschluss des letzten Chemotherapie-Zyklus und erster Avelumab-Gabe im ersten Therapiejahr erfolgen jeweils 26,0 Behandlungstage mit Avelumab im zweiten Therapiejahr. Somit ergibt sich im zweiten Therapiejahr pro Patient:in ein Verbrauch von 20.800 mg (= 26,0 Gaben × 800 mg), entsprechend 104,0 Durchstechflaschen à 200 mg Avelumab.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	Nivolumab  OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.546,96 €	1.459,91 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 85,05 € <sup>2</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	<i>Cisplatin</i>	
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösungskonzentrat 1 DSF   100 mg PZN: 370955 AVP: 76,59 €	71,49 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 3,10 € <sup>2</sup> ]
	CISPLATIN Accord 50 mg/50 ml Infusionslösungskonzentrat 1 DSF   50 mg PZN: 368697 AVP: 47,71 €	43,98 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 1,73 € <sup>2</sup> ]
	<i>Gemcitabin</i>	
	GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   1.000 mg PZN: 16758495 AVP: 102,35 €	89,73 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 4,32 € <sup>2</sup> ; 6,30 € <sup>3</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	<i>Cisplatin</i>	
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösungskonzentrat 1 DSF   100 mg PZN: 370955 AVP: 76,59 €	71,49 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 3,10 € <sup>2</sup> ]
	CISPLATIN Accord 50 mg/50 ml Infusionslösungskonzentrat 1 DSF   50 mg PZN: 368697 AVP: 47,71 €	43,98 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 1,73 € <sup>2</sup> ]
	<i>Gemcitabin</i>	
	GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   1.000 mg PZN: 16758495 AVP: 102,35 €	89,73 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 4,32 € <sup>2</sup> ; 6,30 € <sup>3</sup> ]
	<i>Avelumab</i>	
BAVENCIO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   200 mg PZN: 13228058 AVP: 834,82 €	787,23 € [2,00 € <sup>1</sup> ; 45,59 € <sup>2</sup> ]	

AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;  
PZN: Pharmazentralnummer

Stand Lauer-Taxe: 01.05.2024

- (1) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V
- (2) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V
- (3) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung**

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-18 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 01.05.2024 entnommen. Dargestellt ist der jeweilige Apothekenverkaufspreis (AVP), inkl. 19 % Mehrwertsteuer, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern zutreffend, wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V für verschreibungspflichtige Arzneimittel (Abschlag von 2,00 € je Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht-festbetragsregelte Arzneimittel (für patentgeschützte 7 % Abschlag bzw. für patentfreie, wirkstoffgleiche 6 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (maximal 10 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers)

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet zugelassen sind. Packungen, die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurde jeweils die Packung bzw. Packungskombination eines Herstellers herangezogen, die den Verbrauch für die gesetzliche Krankenversicherung am kostengünstigsten realisiert.

### Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Nachfolgend werden in Tabelle 3-19 die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-17 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-18 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr berechnen sich aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ergibt sich dabei aus dem Jahresverbrauch in Durchstechflaschen dividiert durch die Anzahl an Durchstechflaschen pro Packung.

Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> ) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> ) als Monotherapie	<b>1. Therapiejahr</b>			
	<i>Nivolumab-Kombinationstherapie</i>			
	OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.546,96 €	1.459,91 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 12 DSF à 120 mg (≙ 12 Packungen) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 15 DSF à 120 mg (≙ 15 Packungen) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 18 DSF à 120 mg (≙ 18 Packungen)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 17.518,92 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 21.898,65 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 26.278,38 €
	<i>Nivolumab-Monotherapie</i>			
OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.546,96 €	1.459,91 €	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 40,2 DSF à 120 mg (≙ 40,2 Packungen) oder Q4W: 40,0 DSF à 120 mg (≙ 40,0 Packungen) <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W oder Q4W: 37,2 DSF à 120 mg (≙ 37,2 Packungen) <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 34,2 DSF à 120 mg (≙ 34,2 Packungen) oder Q4W: 34,0 DSF à 120 mg (≙ 34,0 Packungen)	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 58.688,38 € oder Q4W: 58.396,40 € <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W oder Q4W: 54.308,65 € <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 49.928,92 € oder Q4W: 49.636,94 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Cisplatin</i>				
CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslg.-Konz. 1 DSF   100 mg PZN: 370955 AVP: 76,59 €	71,49 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 4 DSF à 100 mg (≅ 4 Packungen) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 5 DSF à 100 mg (≅ 5 Packungen) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 6 DSF à 100 mg (≅ 6 Packungen)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 285,96 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 357,45 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 428,94 €	
CISPLATIN Accord 50 mg/50 ml Infusionslg.-Konz. 1 DSF   50 mg PZN: 368697 AVP: 47,71 €	43,98 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 4 DSF à 50 mg (≅ 4 Packungen) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 5 DSF à 50 mg (≅ 5 Packungen) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 6 DSF à 50 mg (≅ 6 Packungen)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 175,92 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 219,90 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 263,88 €	
<i>Gemcitabin</i>				
GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   1.000 mg PZN: 16758495 AVP: 102,35 €	89,73 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 16 DSF à 1.000 mg (≅ 16 Packungen) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 20 DSF à 1.000 mg (≅ 20 Packungen) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 24 DSF à 1.000 mg (≅ 24 Packungen)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 1.435,68 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.794,60 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 2.153,52 €	
<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)</i>				1.897,56 €
<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (5 Zyklen)</i>				2.371,95 €
<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (6 Zyklen)</i>				2.846,34 €
<b>4 Zyklen Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab-Monotherapie</b>				<b>78.104,86 € (Q2W) oder 77.812,88 € (Q4W)</b>
<b>5 Zyklen Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab-Monotherapie</b>				<b>78.579,25 € (Q2W oder Q4W)</b>
<b>6 Zyklen Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab-Monotherapie</b>				<b>79.053,64 € (Q2W) oder 78.761,66 € (Q4W)</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>2. Therapiejahr</b>				
<i>Nivolumab-Monotherapie</i>				
OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   120 mg PZN: 17197047 AVP: 1.546,96 €	1.459,91 €	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> <sup>3</sup> Q2W: 51,8 DSF à 120 mg (≅ 51,8 Packungen) oder Q4W: 52,0 DSF à 120 mg (≅ 52,0 Packungen) <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> <sup>3</sup> Q2W oder Q4W: 50,8 DSF à 120 mg (≅ 50,8 Packungen) <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> <sup>3</sup> Q2W: 51,8 DSF à 120 mg (≅ 51,8 Packungen) oder Q4W: 50,0 DSF à 120 mg (≅ 50,0 Packungen)	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> <sup>3</sup> Q2W: 75.623,34 € oder Q4W: 75.915,32 € <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> <sup>3</sup> Q2W oder Q4W: 74.163,43 € <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> <sup>3</sup> Q2W: 75.623,34 € oder Q4W: 72.995,50 €	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVEN-CIO®)	<b>1. Therapiejahr</b>			
	<i>Cisplatin</i>			
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslsg.-Konz. 1 DSF   100 mg PZN: 370955 AVP: 76,59 €	71,49 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 4 DSF à 100 mg (≅ 4 Packungen) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 5 DSF à 100 mg (≅ 5 Packungen) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 6 DSF à 100 mg (≅ 6 Packungen)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 285,96 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 357,45 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 428,94 €
	CISPLATIN Accord 50 mg/50 ml Infusionslsg.-Konz. 1 DSF   50 mg PZN: 368697 AVP: 47,71 €	43,98 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 4 DSF à 50 mg (≅ 4 Packungen) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 5 DSF à 50 mg (≅ 5 Packungen) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 6 DSF à 50 mg (≅ 6 Packungen)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 175,92 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 219,90 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 263,88 €
	<i>Gemcitabin</i>			
GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   1.000 mg PZN: 16758495 AVP: 102,35 €	89,73 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 16 DSF à 1.000 mg (≅ 16 Packungen) <u>Bei 5 Zyklen:</u> 20 DSF à 1.000 mg (≅ 20 Packungen) <u>Bei 6 Zyklen:</u> 24 DSF à 1.000 mg (≅ 24 Packungen)	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 1.435,68 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.794,60 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 2.153,52 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient <sup>2</sup>	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Avelumab</i>				
BAVENCIO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   200 mg PZN: 13228058 AVP: 834,82 €	787,23 €	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 64,4 – 76,4 DSF à 200 mg (≙ 64,4 – 76,4 Packungen) <u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 58,4 – 70,4 DSF à 200 mg (≙ 58,4 – 70,4 Packungen) <u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 52,4 – 64,4 DSF à 200 mg (≙ 52,4 – 64,4 Packungen)	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 50.697,61 € – 60.144,37 € <u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 45.974,23 € – 55.420,99 € <u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 41.250,85 € – 50.697,61 €	
<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)</i>				1.897,56 €
<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (5 Zyklen)</i>				2.371,95 €
<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (6 Zyklen)</i>				2.846,34 €
<b>4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab</b>				<b>52.595,17 € – 62.041,93 €</b>
<b>5 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab</b>				<b>48.346,18 € – 57.792,94 €</b>
<b>6 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab</b>				<b>44.097,19 € – 53.543,95 €</b>
<b>2. Therapiejahr</b>				
<i>Avelumab</i>				
BAVENCIO 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF   200 mg PZN: 13228058 AVP: 834,82 €	787,23 €	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>3</sup> 104,0 DSF à 200 mg (≙ 104,0 Packungen)	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>3</sup> 81.871,92 €	
AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; Infusionslsg.-Konz.: Infusionslösungskonzentrat; PZN: Pharmazentralnummer; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus				
(1) Vgl. Tabelle 3-18				
(2) Vgl. Tabelle 3-17				
(3) Die Angabe bezieht sich auf die vorangegangenen Zyklen des ersten Therapiejahres.				



### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<i>Nivolumab</i>		
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
		<i>Cisplatin</i>		
		Es fallen keine regelhaft unterschiedlichen, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>Gemcitabin</i>		
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<i>Cisplatin</i>		
		Es fallen keine regelhaft unterschiedlichen, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
		<i>Gemcitabin</i>		
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
		<i>Avelumab</i>		
		Es lassen sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beziffern.	entfällt	entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen.

Gemäß Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel können bei der Anwendung von Cisplatin und Avelumab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen einer onkologischen Behandlung hinausgehen [2, 6, 8, 11].

Basierend auf den Angaben in der Fachinformation von Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord) ist vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine angemessene Hydrierung mit intravenöser Gabe von z. B. Natriumchloridlösung 0,9 % zu sorgen. Bei einer angewendeten Cisplatindosis von über 60 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche ist zusätzlich die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10-%-Lösung oder die Gabe eines Diuretikums zur forcierten Diurese erforderlich. Aufgrund der potenziell ototoxischen Wirkung von Cisplatin soll vor Einleiten der Behandlung

sowie vor nachfolgenden Cisplatin-Gaben eine sorgfältige Untersuchung mittels Audiometrie durchgeführt werden. Weiterhin ist gemäß Fachinformation eine angemessene antiemetische Behandlung erforderlich [11]. Da diese für Cisplatin zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, werden die hierfür entstehenden Kosten nicht berücksichtigt.

Laut Fachinformation von BAVENCIO® ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patient:innen mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich [8]. Da in der Fachinformation jedoch keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht werden, lassen sich die dafür notwendigen Kosten nicht beziffern und somit nicht berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen oder bezifferbaren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Entfällt, da keine bzw. keine regelhaft unterschiedlichen, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen oder sich diese nicht beziffern lassen.

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin,	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder	Nivolumab	
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<i>Cisplatin</i>	entfällt
		Es fallen keine regelhaft unterschiedlichen, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
		<i>Gemcitabin</i>	entfällt
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<i>Cisplatin</i>	entfällt
		Es fallen keine regelhaft unterschiedlichen, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
		<i>Gemcitabin</i>	entfällt
		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
<i>Avelumab</i>	entfällt		
Es lassen sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beziffern.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

### Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend für die Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge basierend auf der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der sogenannten Hilfstaxe kalkuliert [12]. Da die letztverfügbare Fassung der Anlage 3 nicht die aktuell gültigen Zuschläge enthält, wird beispielhaft ein aktueller G-BA-Beschluss herangezogen, wonach für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Lösungen sowie parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit jeweils ein pauschaler Zuschlag in Höhe von 100,00 € anfällt (siehe Tabelle 3-23) [13].

Tabelle 3-23: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Gemäß Fachinformationen von Nivolumab (OPDIVO®), Cisplatin (z. B. Cisplatin Accord), Gemcitabin (z. B. Gemcitabin AqVida) und Avelumab (BAVENCIO®) ist die Zubereitung einer parenteralen Lösung unter aseptischen Bedingungen erforderlich [2, 6, 8, 11]. Daher wird für diese Therapien der pauschale Zuschlag von 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung berücksichtigt. Die so insgesamt für die jeweilige Therapie pro Patient:in und Jahr resultierenden Kosten für sonstige GKV-Leistungen sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	<b>1. Therapiejahr</b>				
	<i>Nivolumab-Kombinationstherapie</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	4 – 6	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 400,00 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 500,00 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 600,00 €
	<i>Nivolumab-Monotherapie</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 20,1 oder Q4W: 10,0 <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 18,6 oder Q4W: 9,3 <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 17,1 oder Q4W: 8,5	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 2.010,00 € oder Q4W: 1.000,00 € <u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 1.860,00 € oder Q4W: 930,00 € <u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 1.710,00 € oder Q4W: 850,00 €
	<i>Cisplatin</i>				
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	4 – 6	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 400,00 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 500,00 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 600,00 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
	<i>Gemcitabin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	4 – 6	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 800,00 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.000,00 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 1.200,00 €
	<b>2. Therapiejahr</b>				
	<i>Nivolumab-Monotherapie</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:<sup>1</sup></u> Q2W: 25,9 oder Q4W: 13,0 <u>Nach 5 Zyklen Kombination:<sup>1</sup></u> Q2W: 25,4 oder Q4W: 12,7 <u>Nach 6 Zyklen Kombination:<sup>1</sup></u> Q2W: 25,9 oder Q4W: 12,5	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:<sup>1</sup></u> Q2W: 2.590,00 € oder Q4W: 1.300,00 € <u>Nach 5 Zyklen Kombination:<sup>1</sup></u> Q2W: 2.540,00 € oder Q4W: 1.270,00 € <u>Nach 6 Zyklen Kombination:<sup>1</sup></u> Q2W: 2.590,00 € oder Q4W: 1.250,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVENCIO®)	<b>1. Therapiejahr</b>				
	<i>Cisplatin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	1	4 – 6	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 400,00 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 500,00 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 600,00 €
	<i>Gemcitabin</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €	2	4 – 6	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 800,00 € <u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.000,00 € <u>Bei 6 Zyklen:</u> 1.200,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
	<i>Avelumab</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 16,1 – 19,1 <u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 14,6 – 17,6 <u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 13,1 – 16,1	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 1.610,00 € – 1.910,00 € <u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 1.460,00 € – 1.760,00 € <u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 1.310,00 € – 1.610,00 €
	<b>2. Therapiejahr</b>				
	<i>Avelumab</i>				
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>1</sup> 26,0	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>1</sup> 2.600,00 €
Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus					
(1) Die Angabe bezieht sich auf die vorangegangenen Zyklen des ersten Therapiejahres.					

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab (OPDIVO®) + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>			
		<i>Nivolumab-Kombinationstherapie</i>			
		<u>Bei 4 Zyklen:</u> 17.518,92 €	entfällt	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 400,00 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 17.918,92 €
		<u>Bei 5 Zyklen:</u> 21.898,65 €		<u>Bei 5 Zyklen:</u> 500,00 €	<u>Bei 5 Zyklen:</u> 22.398,65 €
		<u>Bei 6 Zyklen:</u> 26.278,38 €		<u>Bei 6 Zyklen:</u> 600,00 €	<u>Bei 6 Zyklen:</u> 26.878,38 €
		<i>Nivolumab-Monotherapie</i>			
		<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 58.688,38 € oder Q4W: 58.396,40 €	entfällt	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 2.010,00 € oder Q4W: 1.000,00 €	<u>Nach 4 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 60.698,38 € oder Q4W: 59.396,40 €
		<u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W oder Q4W: 54.308,65 €		<u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 1.860,00 € oder Q4W: 930,00 €	<u>Nach 5 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 56.168,65 € oder Q4W: 55.238,65 €
		<u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 49.928,92 € oder Q4W: 49.636,94 €		<u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 1.710,00 € oder Q4W: 850,00 €	<u>Nach 6 Zyklen Kombination:</u> Q2W: 51.638,92 € oder Q4W: 50.486,94 €
		<i>Cisplatin</i>			
<u>Bei 4 Zyklen:</u> 461,88 €	entfällt	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 400,00 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 861,88 €		
<u>Bei 5 Zyklen:</u> 577,35 €		<u>Bei 5 Zyklen:</u> 500,00 €	<u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.077,35 €		
<u>Bei 6 Zyklen:</u> 692,82 €		<u>Bei 6 Zyklen:</u> 600,00 €	<u>Bei 6 Zyklen:</u> 1.292,82 €		



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		<i>Gemcitabin</i>			
		Bei 4 Zyklen: 1.435,68 € Bei 5 Zyklen: 1.794,60 € Bei 6 Zyklen: 2.153,52 €	entfällt	Bei 4 Zyklen: 800,00 € Bei 5 Zyklen: 1.000,00 € Bei 6 Zyklen: 1.200,00 €	Bei 4 Zyklen: 2.235,68 € Bei 5 Zyklen: 2.794,60 € Bei 6 Zyklen: 3.353,52 €
		<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)</i>			3.097,56 €
		<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (5 Zyklen)</i>			3.871,95 €
		<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (6 Zyklen)</i>			4.646,34 €
		<i>4 Zyklen Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab-Monotherapie</i>			81.714,86 € (Q2W) oder 80.412,88 € (Q4W)
		<i>5 Zyklen Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab-Monotherapie</i>			82.439,25 € (Q2W) oder 81.509,25 € (Q4W)
		<i>6 Zyklen Nivolumab + Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab-Monotherapie</i>			83.163,64 € (Q2W) oder 82.011,66 € (Q4W)
		<b>2. Therapiejahr</b>			
		<i>Nivolumab-Monotherapie</i>			
		Nach 4 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 75.623,34 € oder Q4W: 75.915,32 € Nach 5 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W oder Q4W: 74.163,43 € Nach 6 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 75.623,34 € oder Q4W: 72.995,50 €	entfällt	Nach 4 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 2.590,00 € oder Q4W: 1.300,00 € Nach 5 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 2.540,00 € oder Q4W: 1.270,00 € Nach 6 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 2.590,00 € oder Q4W: 1.250,00 €	Nach 4 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 78.213,34 € oder Q4W: 77.215,32 € Nach 5 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 76.703,43 € oder Q4W: 75.433,43 € Nach 6 Zyklen Kombination: <sup>1</sup> Q2W: 78.213,34 € oder Q4W: 74.245,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab (BAVEN-CIO®)	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine cisplatinbasierte Erstlinientherapie geeignet sind	<b>1. Therapiejahr</b>				
		<i>Cisplatin</i>				
		<u>Bei 4 Zyklen:</u> 461,88 €	entfällt	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 400,00 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 861,88 €	
		<u>Bei 5 Zyklen:</u> 577,35 €		<u>Bei 5 Zyklen:</u> 500,00 €	<u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.077,35 €	
		<u>Bei 6 Zyklen:</u> 692,82 €		<u>Bei 6 Zyklen:</u> 600,00 €	<u>Bei 6 Zyklen:</u> 1.292,82 €	
		<i>Gemcitabin</i>				
		<u>Bei 4 Zyklen:</u> 1.435,68 €	entfällt	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 800,00 €	<u>Bei 4 Zyklen:</u> 2.235,68 €	
		<u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.794,60 €		<u>Bei 5 Zyklen:</u> 1.000,00 €	<u>Bei 5 Zyklen:</u> 2.794,60 €	
		<u>Bei 6 Zyklen:</u> 2.153,52 €		<u>Bei 6 Zyklen:</u> 1.200,00 €	<u>Bei 6 Zyklen:</u> 3.353,52 €	
		<i>Avelumab</i>				
		<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 50.697,61 € – 60.144,37 €	entfällt	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 1.610,00 € – 1.910,00 €	<u>Nach 4 Zyklen Chemotherapie:</u> 52.307,61 € – 62.054,37 €	
		<u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 45.974,23 € – 55.420,99 €		<u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 1.460,00 € – 1.760,00 €	<u>Nach 5 Zyklen Chemotherapie:</u> 47.434,23 € – 57.180,99 €	
		<u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 41.250,85 € – 50.697,61 €		<u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 1.310,00 € – 1.610,00 €	<u>Nach 6 Zyklen Chemotherapie:</u> 42.560,85 € – 52.307,61 €	
		<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen)</i>				3.097,56 €
		<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (5 Zyklen)</i>				3.871,95 €
		<i>Summe Cisplatin + Gemcitabin (6 Zyklen)</i>				4.646,34 €
<b>4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab</b>				<b>55.405,17 € – 65.151,93 €</b>		
<b>5 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab</b>				<b>51.306,18 € – 61.052,94 €</b>		
<b>6 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Avelumab</b>				<b>47.207,19 € – 56.953,95 €</b>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		<b>2. Therapiejahr</b>			
		<i>Avelumab</i>			
		<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>1</sup> 81.871,92 €	entfällt	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>1</sup> 2.600,00 €	<u>Nach 4 – 6 Zyklen Chemotherapie:</u> <sup>1</sup> <b>84.471,92 €</b>
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Q2W: zweiwöchentlicher Behandlungsmodus; Q4W: vierwöchentlicher Behandlungsmodus					
(1) Die Angabe bezieht sich auf die vorangegangenen Zyklen des ersten Therapiejahres.					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Therapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms hat es für Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, sehr lange keinen nennenswerten Fortschritt gegeben. Seit der Jahrtausendwende war eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin die Standardtherapie für Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet sind [14]. Für Patient:innen, die nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie progressionsfrei sind, wurde der Checkpoint-Inhibitor Avelumab im Jahr 2021 als Erhaltungstherapie zugelassen. Dies stellt allerdings keine Behandlungsoption für Patient:innen mit schnell voranschreitender Erkrankung, die bereits während beziehungsweise kurz nach der Chemotherapie einen Progress erleiden, dar. Mit Nivolumab in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie steht nun die erste immunonkologische Kombinationstherapie zur Verfügung, von der Patient:innen, die für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, bereits von Beginn der Erstlinientherapie an profitieren können.

Des Weiteren wird erwartet, dass die Kombination aus Enfortumab-Vedotin und Pembrolizumab eine Zulassung als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen erhalten wird [15]. Damit werden im Laufe des Jahres 2024 verschiedene Behandlungsoptionen mit unterschiedlichen Therapieschemen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Nivolumab zur Verfügung stehen.

Der G-BA benennt als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab für Patient:innen, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind (siehe Abschnitt 3.1). Welche Versorgungsanteile das sequenzielle Therapieschema der genannten Chemotherapie gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Avelumab gegenüber Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer Nivolumab-Monotherapie und die in absehbarer Zeit verfügbare Kombination aus Enfortumab-Vedotin und Pembrolizumab haben werden, ist aufgrund der Neuerungen in der Therapielandschaft und der engen zeitlichen Abfolge der Markteinführungen nicht absehbar.

### ***Versorgungskontext und Patientenpräferenzen***

Obwohl im Anwendungsgebiet von Nivolumab verschiedene systemische Therapien verfügbar sind, wird in Deutschland mehr als die Hälfte aller Erstlinien-Patient:innen mit einem metastasierten Urothelkarzinom nicht mit einer systemischen Therapie behandelt, wobei der Anteil an Patient:innen mit einer systemischen Therapie in den letzten Jahren leicht zugenommen hat [16]. Der Anstieg ist vermutlich auf die Zulassung der beiden immunonkologischen Monotherapien mit Atezolizumab oder Pembrolizumab für Patient:innen, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, zurückzuführen. Der Anteil an platinbasierten Chemotherapien bleibt im Zeitverlauf weitestgehend konstant. Da Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gegeben wird, werden nur Patient:innen damit behandelt werden, die in der Vergangenheit eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten hätten. Folglich ist nicht zu erwarten, dass durch Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie der Anteil an Patient:innen, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, steigen wird.

Patient:innen im Anwendungsgebiet von Nivolumab leiden unter einer weit fortgeschrittenen, aggressiven Krebserkrankung mit einer nur geringen 5-Jahres-Überlebensrate [17]. Die verfügbaren Therapien verfolgen einen palliativen Ansatz, eine Heilung ist nicht mehr Ziel der Therapie. Dennoch geht jede systemische Therapie, die eine Verlängerung des Überlebens verspricht, mit teils belastenden Nebenwirkungen einher, die nicht mehr alle Patient:innen bereit sind, in Kauf zu nehmen. Die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung der Patient:innen kann zu einer Entscheidung gegen eine systemische Therapie führen, auch wenn die Patient:innen grundsätzlich noch für eine solche Therapie geeignet wären. Möglicherweise stellt dies – neben der tatsächlichen Nichteignung – einen weiteren Grund für den hohen Anteil an unbehandelten Erstlinienpatient:innen mit einem metastasierten Urothelkarzinom dar.

### ***Kontraindikationen***

In den Fachinformationen von Nivolumab und Gemcitabin sind als Kontraindikationen lediglich „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“

angegeben [2, 6]. Es wird aber davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab erhalten werden.

Laut Fachinformation ist Cisplatin kontraindiziert bei Patient:innen mit Myelosuppression, cisplatinbedingter Neuropathie, dehydrierten Patient:innen (zur Vorbeugung einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung ist vor und nach der Anwendung eine Hydrierung erforderlich) sowie bei Patient:innen mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) oder einer Beeinträchtigung des Gehörs, da Cisplatin nephrotoxisch und neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) ist. Wenn Leiden dieser Art vorliegen, kann es zu einer kumulativen Toxizität kommen [11]. Weiterhin ist Cisplatin kontraindiziert bei Patient:innen mit einer Überempfindlichkeit gegen Cisplatin oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder andere platinhaltige Substanzen. Patient:innen mit den genannten Kontraindikationen sind nicht von der Zielpopulation für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin umfasst.

### **Therapieabbrüche**

Informationen über Therapieabbrüche unter Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin konnten bislang innerhalb der Zulassungsstudie CA209-901 für die Indikation des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms gewonnen werden. In der Studie brachen 8,6 % der Patient:innen unter Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin die Therapie aufgrund von Toxizität der Studienbehandlung ab (vgl. Modul 4 Y). Die Gesamtrate der Therapieabbrüche lag bei 82,9 %, wobei der häufigste Grund für das Beenden der Therapie eine Krankheitsprogression war (55,3 %).

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Es wird erwartet, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die überwiegende Mehrheit der Patient:innen ihre Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im ambulanten Bereich (uro-onkologisch tätige Praxen oder Klinikambulanzen) erhalten wird. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin in diesem Anwendungsgebiet im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im stationären Versorgungsbereich wird daher in diesem Dossier als vernachlässigbar eingeschätzt.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen und zukünftig verfügbaren Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile für Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin derzeit nicht möglich.

Relevante Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich nicht.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

#### **Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch**

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch basieren auf den Fachinformationen von Nivolumab (OPDIVO®), Cisplatin (Cisplatin Accord), Gemcitabin (Gemcitabin AqVida) und Avelumab (BAVENCIO®) sowie der klinischen Versorgungsrealität. Bei Dosierungen in Abhängigkeit der Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße des Mikrozensus 2021 zugrunde gelegt und die Körperoberfläche nach DuBois berechnet.

#### **Angaben zu Kosten der Arzneimittel**

Für die Ermittlung der GKV-Kosten pro Packung der betrachteten Arzneimitteltherapien wurde jeweils der Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 Abs. 1a SGB V und nach § 130a Abs. 1, 3a und 3b SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten am 01.05.2024 aus der Lauer-Taxe.

#### **Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen**

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde auf die jeweiligen Fachinformationen zurückgegriffen. Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Lösungen basieren auf der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe; für die aktuelle Vergütung wurde beispielhaft ein aktueller G-BA-Beschluss herangezogen.

#### **Angaben zu Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der vorherigen Daten aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 ermittelt.

### Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden den Fachinformationen von Nivolumab und den Wirkstoffen der zVT entnommen. Weiterhin wurde der Studienbericht der pivotalen Studie CA209-901 herangezogen. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. (2020): Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 383(13):1218-30.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H (2008): Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3- or 4-week schedule? *Acta Oncologica*; 47(1):110-9.
4. Sonpavde GP, Mariani L, Lo Vullo S, Raggi D, Giannatempo P, Bamias A, et al. (2018): Impact of the Number of Cycles of Platinum Based First Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *Journal of Urology*; 200(6):1207-14.
5. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. (2023): Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 389(19):1778-89.
6. AqVida GmbH (2010): Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2023. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PDL1-Expression  $\geq 1$  %, adjuvante Therapie) [Zugriff: 08.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5912/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-821\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5912/2023-03-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf).
8. Merck Europe B.V. (2017): Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 01/2024 [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Du Bois D, Du Bois EF (1989): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*; 5(5):303-13.
10. Statistisches Bundesamt (2021): Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

11. Accord Healthcare B.V. (2011): Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 04/2023. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>.
12. GKV-Spitzenverband (2022): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Stand 1. März 2022 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche  $\geq 12$  bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab). [Zugriff: 08.01.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6342/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-956.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6342/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-956.pdf).
14. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. (2000): Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*; 17(17):3068-77.
15. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. (2024): Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine*; 390(10):875-88.
16. Niegisch G, Grimm M-O, Hardtstock F, Krieger J, Starry A, Osowski U, et al. (2024): Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. *Future Oncology*; Epub ahead of Print; DOI: 10.2217/fon-2023-1065: 1-16
17. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. [Zugriff: 12.12.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile).



### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab [1].

#### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

[...]

#### Dosierung

[...]

#### *OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie*

##### *Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms*

Die empfohlene Dosis beträgt 360 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin alle 3 Wochen für bis zu 6 Zyklen, gefolgt von einer intravenös verabreichten Nivolumab Monotherapie in einer Dosierung von 240 mg alle 2 Wochen über 30 Minuten oder 480 mg alle 4 Wochen über 30 Minuten (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung mit Nivolumab soll bis zur Progression der Erkrankung, bis zu nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate ab der ersten Dosis fortgesetzt werden, je nachdem, was zuerst eintritt.

#### *Dauer der Behandlung*

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab oder mit anderen Arzneimitteln, soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (oder bis zur maximalen Therapiedauer, soweit diese für eine Indikation festgelegt ist).

[...]

Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors)

wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen für OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 5 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben. Bei einer Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung.

**Tabelle 5: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination**

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO-Monotherapie	
	- OPDIVO + Ipilimumab <sup>a</sup>	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab	
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben, bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
<b>HINWEIS:</b> für RCC-Patienten, behandelt mit <b>OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib</b> , mit Leberenzym erhöhungen, siehe die Dosierungsrichtlinien nach dieser Tabelle	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Behandlungsmodifikation</b>
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyroidismus, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO soll begleitend zur Hormonersatztherapie <sup>b</sup> fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyroidismus Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Ausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Ausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Myokarditis	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben, bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist <sup>c</sup>
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten.

<sup>b</sup> Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.

<sup>c</sup> Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.

OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

- Grad 4 oder wieder auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen,
- Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen, die trotz Behandlung persistieren.

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von OPDIVO informiert werden (siehe Packungsbeilage).

[...]

Wenn OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird, lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung. Bei Aufschiebung eines Wirkstoffes können die anderen Wirkstoffe weiterhin verabreicht werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, soll basierend auf der individuellen Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationstherapie, OPDIVO als Monotherapie oder die Chemotherapie alleine wieder aufgenommen werden.

[...]

#### *Spezielle Patientenpopulationen*

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen, außer bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom. Zurzeit vorliegende Daten zu OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab werden in Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

##### Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times$  bis  $3 \times$  die obere Normgrenze [*upper*

*limit of normal*, ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 3 \times$  ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

#### Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung (siehe Tabellen 1, 2, 3 und 4) verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2  $\mu\text{m}$  verabreicht werden.

OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke verdünnt infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab und/oder Chemotherapie angewendet wird, soll OPDIVO zuerst gegeben werden, (gegebenenfalls) gefolgt von Ipilimumab, gefolgt von Chemotherapie am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

[...]

#### Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab-Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO-Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem

Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, können gleichzeitig auftreten.

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale und pulmonale Nebenwirkungen einschließlich Lungenembolie berichtet. Patienten sollen fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydrierung erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollen engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen soll zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, soll die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollen zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollen Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Pneumonitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige

Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, soll die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Kolitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Abdominalschmerz und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Cytomegalievirus(CMV)-Infektion/-Reaktivierung wurde bei Patienten mit Corticosteroid-refraktärer immunvermittelter Kolitis berichtet. Infektionen und andere Ursachen der Diarrhö sind deshalb durch geeignete Labortests und zusätzliche Untersuchungen auszuschließen. Falls sich die Diagnose der Corticosteroid-refraktären Kolitis bestätigt, soll zusätzlich zu dem Corticosteroid ein anderes Immunsuppressivum oder ein Austausch der Corticosteroidtherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es soll eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 soll die Nivolumab-Monotherapie aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Nivolumab-Monotherapie nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss die Nivolumab-Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden. Eine Diarrhö oder Kolitis Grad 3, die bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftritt, erfordert ebenfalls ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden soll mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent

behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, soll die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Hepatitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden und es soll eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 2 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte soll mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, soll die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es soll mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt



werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, soll die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyroidismus, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollen hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Ermüdung/Fatigue, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Abdominalschmerz, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollen Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischem Hyperthyroidismus soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse soll auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion soll weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Hyperthyroidismus oder lebensbedrohlicher Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollen weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse soll auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel soll weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

#### Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und, weniger häufig, bei Nivolumab-Monotherapie wurden schwere Ausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab soll bei Ausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Ausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwere Ausschlag soll mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln gegen Krebs eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

#### Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis,

Rhabdomyolyse und Myelitis. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Hypoparathyreoidismus und nicht-infektiöser Zystitis berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

Es wurden Fälle von Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, soll er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität soll Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Diagnose einer Myokarditis erfordert ein hohes Maß an Aufmerksamkeit. Patienten mit kardialen oder kardiopulmonalen Symptomen sollen auf eine mögliche Myokarditis untersucht werden. Falls eine Myokarditis vermutet wird, soll unverzüglich eine Hochdosistherapie mit Steroiden (Prednison 1 - 2 mg/kg/Tag oder Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg/Tag) eingeleitet werden und unverzüglich eine kardiologische Untersuchung mit umfassender Diagnostik nach aktuellen klinischen Leitlinien veranlasst werden. Sobald die Diagnose einer Myokarditis bestätigt wurde, soll Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten soll der Nutzen der Behandlung mit Nivolumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde mit Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, soll die Gabe von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

### Infusionsreaktionen

In klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion bzw. die Infusion von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter engmaschiger Überwachung und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erhalten.

### Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

#### *Urothelkarzinom*

#### *Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms*

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status  $\geq 2$ , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien beim Urothelkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten soll Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

[...]

### Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro 4-ml-Durchstechflasche, 25 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, 30 mg Natrium pro 12-ml-Durchstechflasche oder 60 mg Natrium pro 24-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % oder 3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### Patientenkarte

Jeder Arzt, der OPDIVO verschreibt, muss sich mit der Fachinformation für Ärzte und den Behandlungsrichtlinien vertraut machen und die Risiken der Behandlung mit OPDIVO mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte ausgehändigt.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien als solches durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Nivolumab durch die

Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

#### Andere Arten von Wechselwirkungen

##### *Systemische Immunsuppression*

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung soll die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene/ Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.

##### Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Ermüdung/Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollen

Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

#### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E 421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. OPDIVO soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Nach der Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung ab dem Zeitpunkt der Zubereitung hat sich folgendermaßen dargestellt (die Zeiten verstehen sich inklusive der Anwendungsdauer):

Zubereitung der Infusion	Chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	
	Lichtgeschützte Aufbewahrung bei 2 °C bis 8 °C	Aufbewahrung bei Raumtemperatur ( $\leq 25$ °C) und Raumbelichtung
Unverdünnt oder verdünnt mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke	30 Tage	24 Stunden (von insgesamt 30 Tagen Aufbewahrung)
Verdünnt mit Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke	7 Tage	8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung)

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung, unabhängig vom Verdünnungsmittel, sofort verwendet werden. Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender und soll 7 Tage bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden (von insgesamt 7 Tagen Aufbewahrung) bei Raumtemperatur ( $\leq 25$  °C) nicht überschreiten. Bei der Zubereitung der Infusion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten (siehe Abschnitt 6.6).

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 48 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur von bis zu 25 °C und bei Raumbelichtung gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

12 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und blauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

24 ml Konzentrat in einer 25-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und matt rotem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Zubereitung soll, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

### Zubereitung und Anwendung

#### *Berechnung der Dosis*

Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

#### *Nivolumab-Monotherapie*

Die verordnete Dosis für den erwachsenen Patienten ist 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht, jedoch in Abhängigkeit von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

[...]

#### *Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie*

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 360 mg unabhängig vom Körpergewicht.

[...]

#### *Zubereitung der Infusion*

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung gemäß der nachfolgenden Anleitung:
  - Die Endkonzentration soll bei 1 bis 10 mg/ml liegen.
  - Das Gesamtvolumen der Infusion darf 160 ml nicht übersteigen. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, darf das Gesamtvolumen der Infusion 4 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten nicht übersteigen.

Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:



- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke; oder
- Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

#### SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

#### SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke. Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

#### Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 30 oder 60 Minuten je nach Dosierung.

Die OPDIVO-Infusion soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die OPDIVO-Infusion ist kompatibel mit PVC und Polyolefin-Behältern, Glasflaschen, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %) für Injektionszwecke.

#### Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [2]:

#### **„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.“[2]

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt [2]:

#### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, *Marketing Authorization Holder*) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO verschreiben bzw. anwenden werden, mit der Patientenkarte versorgt werden oder Zugang dazu erhalten.

**Die Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten [2]:

- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
  - Immunvermittelte Pneumonitis
  - Immunvermittelte Kolitis
  - Immunvermittelte Hepatitis
  - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
  - Immunvermittelte Endokrinopathien
  - Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
  - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes

### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab [2]:

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	31. Oktober 2024
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS-Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209577 vorlegen.	Bis 30. September 2024
3. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post authorisation efficacy study = PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der finalen OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209816 vorlegen.	Bis 30. Juni 2025
4. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der zweiten Interimsanalyse und der finalen OS-Analyse der Phase-3-Studie CA209274 für die PD-L1- $\geq 1$ -%-Population vorlegen.	Bis 31. Dezember 2027
5. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (PAES): Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der ersten Interims-OS-Analyse der Phase-III-Studie CA20976K vorlegen.“	Bis 31. März 2029

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die vorliegende Indikationserweiterung akzeptierte der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) der EMA die Version 35.1 des RMP.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [3]:

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Nebenwirkungen wie immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathie, immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität sowie *Graft-versus-host disease* (GvHD) nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden Patient:innen mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen und Patient:innen, die vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie die Langzeitsicherheit bei Jugendlichen ab 12 Jahren aufgeführt.

Dabei blieben die Sicherheitsbedenken im Rahmen dieser Indikationserweiterung gleich.

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-234 und CA184-557 vor. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patient:innen mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Ausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und das Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden. Die Studie CA184-557 ist vorgesehen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Ipilimumab, Nivolumab sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom zu beurteilen, die im *Dutch Melanoma Treatment Registry* (DMTR) eingeschlossen sind. Der finale Studienbericht dieser freiwilligen Sicherheitsstudie nach Markteinführung (PASS, *Post-authorisation safety study*) soll im 4. Quartal 2033 eingereicht werden.

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
GvHD nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitte 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine
Langzeitsicherheit bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren	Fachinformation Abschnitte 4.8	Keine
Quelle: EPAR [3] EPAR: <i>European public assessment report</i> ; GvHD: <i>Graft-versus-host disease</i> ; HSZT: <i>Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation</i>		

### Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation übernommen [1].

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [4].

Diese Patientenkarte enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin sofort zu kontaktieren ist [4]:

- Probleme im Brustkorb (Herz und Lunge) wie Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen
- Probleme im Bauch (Magen und Darm) wie Durchfall, Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbsucht, Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nierenprobleme wie veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen (einschließlich Diabetes) wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen, übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hautprobleme wie Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut, Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere Probleme wie Schwäche, Fatigue, verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können [4].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pU aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der EPAR [3]. Des Weiteren wurde die Patientenkarte für OPDIVO® herangezogen [4].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2024): EPAR - Product Information OPDIVO. Stand: Mai 2024. [Zugriff: 12.06.2024]. URL: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240523162779/anx\\_162779\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240523162779/anx_162779_de.pdf).
3. European Medicines Agency (2024): Assessment report. OPDIVO; Nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0137 [Zugriff: 12.06.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0137-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0137-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. Bristol Myers Squibb (2020): OPDIVO®, Patientenkarte, Version 12.0, Stand Mai 2020. [Zugriff: 27.05.2024]. URL: [https://rmp.b-ms.de/OPDIVO\\_Patientenkarte](https://rmp.b-ms.de/OPDIVO_Patientenkarte).



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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	<p>„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (S. 1, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p> <p>„OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (S. 5, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Mai 2024 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet [2].

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

2. Quartal 2024 vom 08.05.2024

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2024 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2024 (Stand: 08.05.2024. [Zugriff: 13.05.2024]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf).