

Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie)

Beschluss vom: 20. Oktober 2022/ 16. März 2023
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022/ 16. März 2023
BAnz AT 17.11.2022 B2/ 01.06.2023 B3

gültig bis: Patientenpopulation b) befristet bis zum 15. Dezember 2025

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin + Gemcitabin
- oder
- Cisplatin + Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben) und Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-53) und dem Addendum (A22-97) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail Vorteile und Nachteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CA209-274: Nivolumab vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind

Relevante Teilpopulation: Erwachsene mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind

Herangezogene Datenschnitte:

- 1. Datenschnitt: August 2020 (Morbidität (außer Rezidivrate und Krankheitsfreies Überleben), gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen)
- 2. Datenschnitt: Februar 2021 (Rezidivrate, Krankheitsfreies Überleben)

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Keine Daten vorhanden.					

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Rezidivrate ^{c, d}	140	– 56 (40,0)	142	– 85 (59,9)	RR: 0,67 [0,52; 0,85] ^e < 0,001 ^f
Fernrezidiv	140	– 41 (29,3)	142	– 54 (38,0)	-
Lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts	140	– 7 (5,0)	142	– 20 (14,1)	-
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, invasiv	140	– 1 (0,7)	142	– 3 (2,1)	-
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, nicht invasiv	140	– 2 (1,4)	142	– 2 (1,4)	-
Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv)	140	– 5 (3,6)	142	– 6 (4,2)	-
Krankheitsfreies Überleben (DFS) ^c	140	n. e. [22,10; n. b.] 56 (40,0)	142	8,41 [5,59; 20,04] 85 (59,9)	0,53 [0,38; 0,75] < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^g – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
Fatigue	123	4,90 [2,04; 7,39] 77 (62,6)	128	3,78 [2,50; 5,19] 80 (62,5)	0,99 [0,72; 1,36] 0,745
Übelkeit und Erbrechen	123	n. e. [15,41; n. b.] 44 (35,8)	128	n. e. 35 (27,3)	1,35 [0,86; 2,11] 0,178
Schmerzen	123	9,69 [5,16; 13,01] 67 (54,5)	128	4,76 [3,25; 7,16] 81 (63,3)	0,75 [0,54; 1,04] 0,079

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Dyspnoe	123	15,93 [8,90; n. b.] 51 (41,5)	127	n. e. [12,94; n. b.] 43 (33,9)	1,20 [0,80; 1,80] 0,400
Schlaflosigkeit	123	n. e. [8,87; n. b.] 48 (39,0)	128	11,04 [5,49; n. b.] 62 (48,4)	0,72 [0,49; 1,06] 0,054
Appetitverlust	122	15,90 [9,23; n. b.] 51 (41,8)	128	n. e. [11,73; n. b.] 47 (36,7)	1,21 [0,81; 1,81] 0,614
Verstopfung	122	n. e. [n. e.; n. b.] 37 (30,3)	127	n. e. 42 (33,1)	0,91 [0,58; 1,42] 0,749
Diarrhö	122	n. e. [13,83; n. b.] 40 (32,8)	127	n. e. 41 (32,3)	0,94 [0,60; 1,45] 0,739
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS)^h – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
	126	18,37 [11,14; n. b.] 59 (46,8)	129	9,00 [5,88; 17,77] 71 (55,0)	0,64 [0,45; 0,91] 0,036 AD = 9,37 Monate

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
EORTC QLQ-C30^g – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung					
Globaler Gesundheitsstatus	123	9,95 [6,93; n. b.] 57 (46,3)	127	10,51 [5,59; n. b.] 64 (50,4)	0,95 [0,66; 1,36] 0,529
Körperliche Funktion	123	16,43 [8,84; n. b.] 48 (39,0)	128	n. e. [9,20; n. b.] 54 (42,2)	0,84 [0,57; 1,24] 0,387
Rollenfunktion	123	8,31 [4,63; 12,75] 68 (55,3)	128	5,55 [4,04; n. b.] 68 (53,1)	0,95 [0,67; 1,34] 0,663

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Emotionale Funktion	123	n. e. [15,24; n. b.] 45 (36,6)	127	13,14 [7,16; n. b.] 53 (41,7)	0,80 [0,53; 1,19] 0,258
Kognitive Funktion	123	7,66 [4,67; 15,77] 64 (52,0)	127	8,61 [4,86; n. b.] 64 (50,4)	1,01 [0,71; 1,43] 0,946
Soziale Funktion	122	14,06 [6,47; n. b.] 55 (45,1)	126	n. e. [7,56; n. b.] 52 (41,3)	1,06 [0,73; 1,56] 0,621

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^{ij}					
	139	0,49 [0,33; 0,49] 137 (98,6)	139	0,59 [0,49; 0,85] 133 (95,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^{ij}					
	139	n. e. [13,80; n. b.] 51 (36,7)	139	n. e. [8,77; n. b.] 56 (40,3)	0,84 [0,58; 1,23] 0,380
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^{ij}					
	139	0,84 [0,58; 1,23]; 0,380	139	n. e. [8,41; n. b.] 59 (42,4)	1,28 [0,91; 1,81] 0,154
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{ij}					
	139	n. e. 28 (20,1)	139	n. e. 14 (10,1)	1,94 [1,02; 3,70] 0,039
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse					

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
immunvermittelte UE (ergänzend dargestellt) ^{i,l}	139	1,68 [0,95; 2,33] 108 (77,7)	139	4,53 [2,73; 8,05] 80 (57,6)	-
immunvermittelte SUE ^{i,l}	139	n. e. 17 (12,2)	139	n. e. 6 (4,3)	2,64 [1,04; 6,72] 0,034
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^{i,l}	139	n. e. 27 (19,4)	139	n. e. 9 (6,5)	2,89 [1,36; 6,14] 0,004
Spezifische unerwünschte Ereignisseⁱ					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	139	5,36 [2,79; 10,48] 76 (54,7)	139	n. e. 45 (32,4)	1,89 [1,30; 2,74] 0,001
Asthenie (PT, UE)	139	n. e. 18 (12,9)	139	n. e. 5 (3,6)	3,70 [1,37; 9,97] 0,006
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	139	n. e. 14 (10,1)	139	n. e. 27 (19,4)	0,48 [0,25; 0,92] 0,024
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	139	n. e. 9 (6,5)	139	n. e. 1 (0,7)	8,38 [1,06; 66,20] 0,016
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE)	139	n. e. 8 (5,8)	139	n. e. 17 (12,2)	0,44 [0,19; 1,01] 0,047
Lipase erhöht (PT, schwere UE)	139	n. e. 11 (7,9)	139	n. e. 1 (0,7)	10,50 [1,35; 81,42] 0,005
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b HR und KI aus stratifiziertem Cox-Modell mit Behandlung als alleiniger Kovariate, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie</p> <p>^c Datenschnitt Februar 2021</p> <p>^d Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll)</p> <p>^e Cochran-Mantel-Haenszel Methode stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus und Verwendung</p>					

Endpunkt	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<p>von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie</p> <p>^f IQWiG Berechnung (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)</p> <p>^g Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^h Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>ⁱ Datenschnitt August 2020</p> <p>^j Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (mehrere PT der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]“ gemäß Liste des pU).</p> <p>^l Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen MedDRA PT-Sammlung („ausgewählte UE“ [„select UE“]).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DFS = krankheitsfreies Überleben; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; pU = pharmazeutischer Unternehmer; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung

ca. 350 – 460 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung

ca. 680 – 830 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Die verordnenden Ärztinnen und Ärzte müssen die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit den Patientinnen und Patienten besprechen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	75 925,72 € - 76 217,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind; adjuvante Behandlung	
<i>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1 506,05 €
Gemcitabin	7 014,54 €
Gesamt:	8 520,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	242,72 € - 311,31 €
<i>Cisplatin in Kombination mit Methotrexat</i>	
Cisplatin	347,55 €
Methotrexat	532,56 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	880,11 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	9,56 € – 44,51 €
b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Nivolumab (Zyklus alle 14 Tage)	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Nivolumab (Zyklus alle 28 Tage)	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923,00 €
Cisplatin (in Kombination mit Gemcitabin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	13	1 053,00 €
Cisplatin (in Kombination mit Methotrexat)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	3	243,00 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159,00 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Methotrexat	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	6	486,00 €