

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin
zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als
Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler
Zystektomie zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem
muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 25.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
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.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	84
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	100

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	101
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Histopathologische Subtypen des muskelinvasiven Urothelkarzinoms nach WHO 2022	18
Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase.....	19
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung Urothelkarzinom der Harnblase.....	20
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland.....	27
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz (Fallzahlen) des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in Deutschland	28
Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für das Jahr 2019 in Deutschland.....	28
Tabelle 3-7: Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in den Jahren 2013 – 2022...	29
Tabelle 3-8: Extrapolierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in den Jahren 2025 bis 2030	31
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-10: Inzidenz nicht-invasive papilläre Karzinome und in-situ-Tumoren der Harnblase (Stadien 0a und 0is; ICD-10 D09.0 bzw. D41.4) in den Jahren 2011 bis 2020.....	36
Tabelle 3-11: Extrapolierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl für nicht-invasive papilläre Karzinome und in situ-Tumoren der Harnblase (Stadien 0a und 0is; ICD-10 D09.0 bzw. D41.4) in den Jahren 2025 bis 2030	37
Tabelle 3-12: Zahlen aus der Literatur zur Progression aus NMIBC in MIBC	39
Tabelle 3-13: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-14: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-23 Empfohlene Dosis von IMFINZI® als Monotherapie und als Kombinationstherapie	84
Tabelle 3-24: Behandlungsmodifikationen für IMFINZI® oder für IMFINZI® in Kombination mit anderen Arzneimitteln.....	85
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	102

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999 – 2020/2021	14
Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2019 – 2020	15
Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. und 8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2019 – 2020	16
Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	33
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Berechnungsschritte in Schritt 2	40
Abbildung 6: Minimale und Maximale Therapiedauer (Wochen) in der perioperativen Behandlung.....	58

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUA	<i>American Urological Association</i>
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie
AWG	Anwendungsgebiet
C	Cisplatin
CT	Computertomografie
D	Durvalumab
D+G+C	Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor (<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>)
G	Gemcitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
is	in situ
IU	<i>International Unit</i>
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Zulassung (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MIBC	Muskelinvasives (Harn-) Blasenkarzinom (<i>Muscle-Invasive Bladder Cancer</i>)
Min.	Minuten
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom (<i>Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie
(dd)MVAC	(Dosis-dichte) Kombinationschemotherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
N	Nivolumab
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
NMIBC	Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (<i>Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer</i>)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PORT	Postoperative Strahlentherapie (<i>Post-Operative Radiotherapy</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)
TURB	Transurethrale Resektion der Harnblase (<i>Transurethral Resection of Bladder Tumor</i>)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans* und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Durvalumab im o.g. Anwendungsgebiet (AWG) im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

Ein Therapieschema bestehend aus

neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und:

- *beobachtendem Abwarten*

oder

- *Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage) (2)*

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).

Es hat am 28. Mai 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-085) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA für den Wirkstoff Durvalumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des MIBC stattgefunden (2). Die im Beratungsgespräch festgelegte zVT lautet:

Ein Therapieschema bestehend aus

neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und:

- *beobachtendem Abwarten*

oder

- *Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)*

Diese zVT entspricht dem Therapiestandard der aktuellen deutschen S3-Leitlinie, den Behandlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der *American Urological Association* (AUA) (3-5).

Die Ableitung des Zusatznutzens von Durvalumab erfolgt für die gesamte Population anhand der NIAGARA-Studie, einer offenen, randomisierten, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab in Monotherapie gegenüber Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließendem beobachtendem Abwarten verglichen wird. Die Grundlage hierfür bildet die im Beratungsgespräch mit dem G-BA definierte zVT (2) sowie die in der aktuellen S3-Leitlinie aufgeführten Therapieempfehlungen beim MIBC (5).

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. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Erstellung von Abschnitt 3.1 wurde die Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 28. Mai 2025 zum Wirkstoff Durvalumab im Hinblick auf die Erstellung des vorliegenden Dossiers herangezogen. Zudem wurden Angaben zur Relevanz der Therapieoptionen im deutschen Versorgungskontext der deutschen S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms (Version 3.0) sowie der Leitlinie der DGHO und der AUA für das Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom) entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-085. 2025.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). Onkopedia Leitlinien. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.06.2025]
4. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes RS, James AC, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). J Urol. 2024;212(1):3-10.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 3.0 – März 2025. AWMF-Registernummer: 032-038OL 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]

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.

Definition und Häufigkeit des Harnblasenkarzinoms

In der Liste der weltweit häufigsten Krebserkrankungen steht das Harnblasenkarzinom aktuell an neunter Stelle (1). In Deutschland liegt Harnblasenkrebs in einer entsprechenden Rangliste sogar auf Platz 5 (2) und stellt somit eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland dar (3). Entsprechend der aktuellen internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* [ICD]-10) wird das Harnblasenkarzinom der folgenden Kodierung zugeordnet: C67 „Bösartige Neubildung der Harnblase“. Beim Harnblasenkrebs handelt es sich überwiegend um Urothelkarzinome, die nicht selten an verschiedenen Stellen der Harnblase und der ableitenden Harnwege gleichzeitig vorkommen. Männer sind häufiger von einem Harnblasenkarzinom betroffen als Frauen, allerdings sinkt die Neuerkrankungsrate bei ihnen seit 1999 stetig. Im Jahr 2020 erkrankten in Deutschland 12.500 Männer und 4.630 Frauen neu an einem Harnblasenkarzinom. Im Jahr 2021 verstarben 3.891 Männer und 1.852 Frauen an den Folgen eines Harnblasenkarzinoms (siehe Abschnitt 3.2.3) (3).

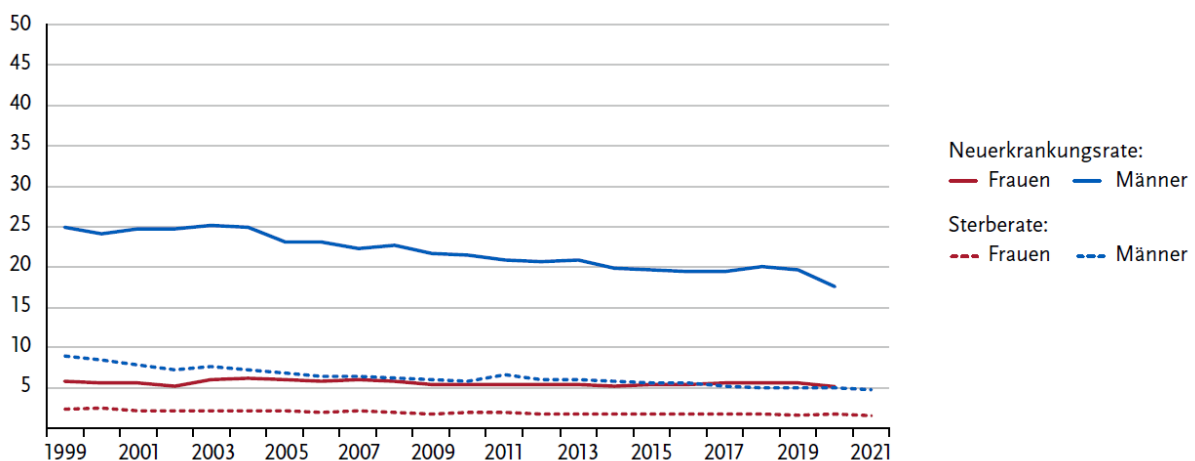


Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 1999 – 2020/2021

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Das Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, steigt mit dem Lebensalter. Während Harnblasenkrebs bei unter 60-Jährigen sehr selten auftritt (altersspezifische Neuerkrankungsrate <50 pro 100.000), liegt die altersspezifische Neuerkrankungsrate bei den 85-jährigen Frauen bei über 50 und bei Männern sogar bei über 200 pro 100.000. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt für Frauen bei 77 Jahren und für Männer bei 75 Jahren.

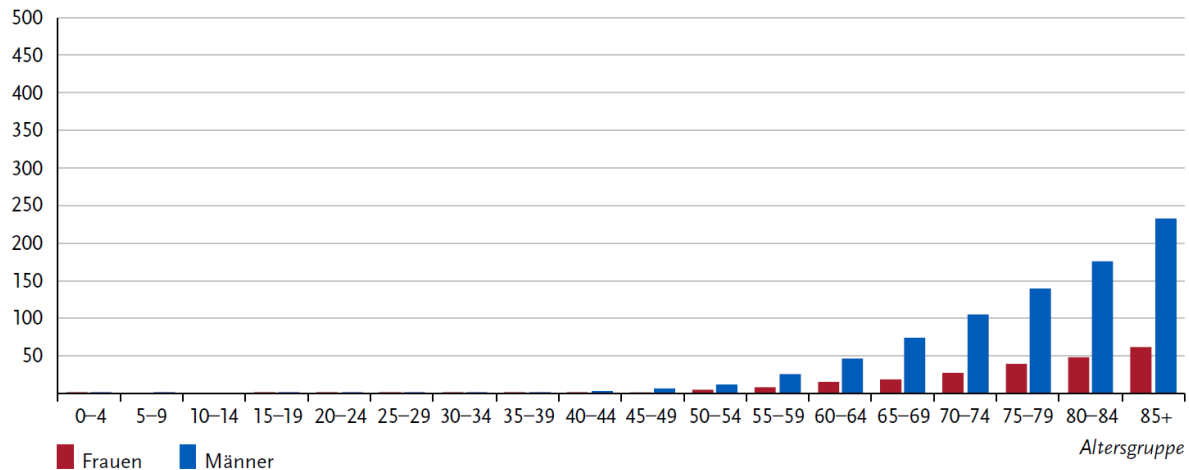


Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2019 – 2020

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Harnblasenkrebs wird teilweise erst spät entdeckt, da initiale Symptome oft unspezifisch sind und von Patient:innen oder Ärzt:innen nicht immer unmittelbar als Warnzeichen interpretiert werden. Die späte Diagnose beeinflusst häufig die Prognose negativ. Bei Menschen mit Harnblasenkrebs im Stadium I gemäß der *Union for International Cancer Control* (UICC) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 75% für Frauen und 79% für Männer. Im Gegensatz dazu sinkt diese Rate im Stadium IV auf nur noch 12% für Frauen und 14% für Männer (3). Abbildung 3 zeigt das relative 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht.

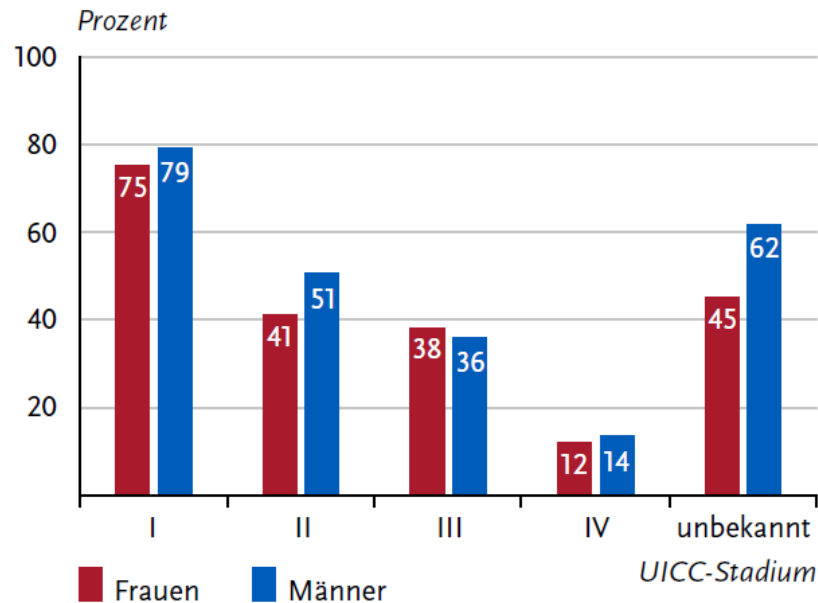


Abbildung 3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. und 8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C67, Deutschland 2019 – 2020

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Ursachen und Pathogenese/Risikofaktoren

Neben dem höheren Alter gelten aktives und passives Rauchen als die bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms. Tabakrauch enthält zahlreiche karzinogene Substanzen, darunter polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und aromatische Amine, die über die Blutbahn und insbesondere den Urin in die Harnblase gelangen und dort karzinogene Schäden verursachen können (3).

Etwa 30% bis 70% aller Harnblasenkrebserkrankungen sind auf das Rauchen zurückzuführen (4). Die berufliche Exposition gegenüber aromatischen Aminen ist ein weiterer wichtiger Risikofaktor. Betroffen hiervon sind vor allem Arbeitnehmende in der Chemie-, Stahl- und Lederindustrie, aber auch Automechaniker:innen, Zahntechniker:innen und Friseur:innen (5, 6). In Deutschland wird ein durch aromatische Amine verursachtes Harnblasenkarzinom als Berufskrankheit anerkannt (7). Weitere Umweltfaktoren wie Arsen oder Chlor im Trinkwasser sowie Luftverschmutzung werden ebenfalls als relevante Risikofaktoren für Harnblasenkrebs benannt. Darüber hinaus gelten auch Zytostatika und Strahlentherapie im Beckenbereich sowie das Antidiabetikum Pioglitazon als risikoerhöhend. Endogene Risikofaktoren sind chronisch entzündliche Erkrankungen der Harnblase sowie wiederkehrende Infektionen (4, 8). Auch haben Verwandte von Menschen mit Harnblasenkrebs, insbesondere deren Kinder, ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an Harnblasenkrebs zu erkranken. Dieses Risiko steigt, je jünger der betroffene Elternteil zum Zeitpunkt der Erkrankung war (8).

Diagnostik

Bei einer Verdachtsdiagnose auf ein Harnblasenkarzinom soll eine Urinzytologie aus frischem Urin erfolgen. Eine Verdachtsdiagnose kann sich aus den oben beschriebenen Symptomen oder einem Zufallsbefund einer Harnblasenwandverdickung bzw. Raumforderung der Harnblase im Rahmen einer Computertomografie (CT)/Magnetresonanztomografie (MRT) des Abdomens oder Beckens ergeben (9). Mittels der Urinzytologie können dann eventuell vorhandene Blut- oder Tumorzellen im Urin nachgewiesen werden (9). Die Sensitivität der Urinzytologie ist untersucherabhängig, daher gilt es, spezielle Qualitätskriterien zu berücksichtigen.

In der Primärdiagnostik sollen darüber hinaus bildgebende Verfahren wie die Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Diese können dazu dienen, einerseits größere Tumoren zu erkennen und andererseits einen Harnstau auszuschließen. Auch kann eine multiparametrische MRT des Beckens durchgeführt werden.

Eine zentrale Rolle bei der Diagnose des Harnblasenkarzinoms spielt die Zystoskopie (Harnblasenspiegelung). Hier unterscheidet man zwischen flexibler Zystoskopie, bei der ein flexibles Instrument über die Harnröhre in die Harnblase eingeführt wird, um die Schleimhaut direkt zu inspizieren, und der starren Zystoskopie, bei der auch eine Biopsieentnahme möglich ist (*Transurethral Resection of Bladder Tumor*, TURB) (9). Die TURB dient sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken, insbesondere bei nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren.

Falls ein zystoskopischer Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom besteht, sollte eine pathologische Sicherung erfolgen. Histologische Marker helfen dabei, zwischen verschiedenen Tumortypen zu unterscheiden und die Tumoreigenschaften besser zu verstehen. Zu den wichtigsten molekularen Biomarkern beim Harnblasenkarzinom zählen Mutationen in den Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptoren (*Fibroblast Growth Factor Receptor*, FGFR)-2-Genen und 3-Genen sowie die *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1)-Expression. Beide Marker können dazu beitragen, Patient:innen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von zielgerichteten oder immunonkologischen Therapien profitieren können (9, 10).

Histologische Subtypen und Einteilung der Krankheitsstadien

Harnblasenkarzinome werden in nicht-muskelinvasive und muskelinvasive Tumoren unterteilt. Das vorliegende AWG umfasst muskelinvasive Harnblasentumoren, d. h. Tumoren die in die Muskelschicht der Blasenwand, unter Umständen auch in umliegendes Gewebe, eingewachsen sind.

Die Basis der histopathologischen Typisierung bildet die gültige Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO). Muskelinvasive Harnblasentumoren werden in unterschiedliche Subtypen unterteilt (siehe Tabelle 3-1), die gänzlich als „*high-grade*“ eingestuft werden (10). Urothelkarzinome stellen zu etwa 90% Harnblasenkarzinome dar, können jedoch auch außerhalb der Harnblase (z. B. in den Harnwegen) auftreten (10).

Tabelle 3-1: Histopathologische Subtypen des muskelinvasiven Urothelkarzinoms nach WHO 2022

Histopathologische Subtypen
Invasives Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung mit glandulärer Differenzierung mit trophoblastärer Differenzierung
„Nestet“ Urothelkarzinom, einschließlich „large nested“ (nestartig)
Tubuläres und mikrozystisches Urothelkarzinom
Mikropapilläres Urothelkarzinom
Lymphoepitheliom-ähnliches Urothelkarzinom
Plasmazytoides Urothelkarzinom
Siegelringzelliges Urothelkarzinom
Diffuses Urothelkarzinom
Riesenzelliges Urothelkarzinom
Lipidreiches Urothelkarzinom
Klarzelliges (glykogenreiches) Urothelkarzinom
Sarkomatoides Urothelkarzinom
Gering differenziertes Urothelkarzinom
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (11), adaptiert nach (10)

Die aktuell geltende 8. Auflage der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (*Tumor-Node-Metastasis*, TNM)-Klassifikation wurde von der UICC und dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) erarbeitet und ist eine mehrdimensionale Einteilung, die unterschiedliche Schweregrade nach Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) sowie der Fernmetastasen (M) angibt. Diese Einteilung ist ein Indikator für die Überlebensprognose der Patient:innen und ist somit ebenfalls entscheidend für die Wahl der Therapie (9, 10).

Tabelle 3-2: Klinische TNM-Klassifikation – Urothelkarzinom der Harnblase

Deskriptor	Definition
Tx	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria 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
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem solitären Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliacele oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliacele oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nichtregionären Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Modifiziert nach (9, 10)	

Basierend auf der Kombination der drei Deskriptoren (TNM) wird das Harnblasenkarzinom in unterschiedliche Krankheitsstadien eingeteilt. Eine Übersicht über die Einteilung der Krankheitsstadien anhand der 8. Auflage der TNM-Klassifikation ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung Urothelkarzinom der Harnblase

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
	T3b		
	T4a		
	T1	N1	M0
	T2		
	T3		
	T4a		
IIIB	T1	N2, N3	M0
	T2		
	T3		
	T4a		
IVA	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Modifiziert nach (9)			

Die Stadien 0a und 0is beschreiben das nicht-invasive Harnblasenkarzinom. Im Stadium I dringt der Tumor zwar bereits in subepitheliales Bindegewebe, aber noch nicht in die Muskelschicht, ein. Die Stadien 0a/0is und I werden daher unter der Bezeichnung nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (*Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*, NMIBC) zusammengefasst. Da der Krebs in diesen Stadien noch nicht in die Muskelschicht eingedrungen ist, wird als Therapie standardmäßig eine TURB und abhängig vom Schweregrad eine anschließende Instillationstherapie durchgeführt. Diese Stadien sind nicht vom vorliegenden AWG umfasst.

Harnblasenkarzinome der Stadien IIIB und IV gelten als nicht (mehr) operabel und werden durch palliative Systemtherapien oder Radiotherapien behandelt (9). Diese Stadien fallen ebenfalls nicht in das vorliegende AWG. Hierunter fallen ausschließlich die Stadien II und IIIA, die das MIBC beschreiben (12). Ca. 25% aller neu diagnostizierten Harnblasenkrebsfälle entfallen auf diese Ausprägungsform (13). Hier besteht die standardmäßig empfohlene Therapie aus einer vollständigen Resektion der Harnblase (radikale Zystektomie) mit gleichzeitiger regionaler beidseitiger Lymphknotenentnahme sowie einer neoadjuvanten oder adjuvanten systemischen Therapie bei dafür geeigneten Patient:innen (siehe Abschnitt 3.2.2).

Verlauf der Erkrankung und Symptomatik

Die Prognose für Patient:innen mit einem Harnblasenkarzinom hängt maßgeblich vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose ab. Ist ein Harnblasenkarzinom nicht-muskelinvasiv, kann der Krebs durch eine TURB entfernt werden. Jedoch ist das Risiko für ein Wiederauftreten nach TURB relativ hoch und liegt in Abhängigkeit der Eindringtiefe des Tumors bei ca. 50% bis 70%, sodass auch nach einer vollständigen Resektion regelmäßige Kontrollen notwendig sind, damit die Behandlung rechtzeitig wiederholt werden kann (8).

Ein Harnblasenkarzinom im muskelinvasiven Stadium ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (3). Die frühzeitige Erkennung und Behandlung eines in das muskelinvasive Stadium fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms sind entscheidend für die Prognose. Jedoch ist die entsprechende Symptomatik häufig unspezifisch, was zu einer verzögerten Diagnosestellung führen kann. Typische Symptome umfassen rezidivierende Mikrohämaturie (nicht sichtbares Blut im Urin, das nur mittels Testverfahren nachgewiesen werden kann), Makrohämaturie (sichtbares Blut im Urin), Dysurie (schmerzhaftes Wasserlassen) und unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie (häufiges Wasserlassen bei meist kleinen Harnmengen) oder Drangsymptomatik. In fortgeschrittenen Stadien können auch Flankenschmerzen oder Symptome einer Niereninsuffizienz auftreten, insbesondere wenn der Tumor den Harnabfluss behindert.

Bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Harnblasenkarzinom (Stadien IIIB und IV, siehe Abschnitt „Histologische Subtypen und Einteilung der Krankheitsstadien“) können zudem Symptome auftreten, die von den Fernmetastasen ausgehen, wie beispielsweise Knochen- und Flankenschmerzen (14).

Zielpopulation

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) (12). Bei der perioperativen Therapie mit Durvalumab handelt es sich um eine Therapie kurativer Zielsetzung. Dies setzt eine Entscheidung für die perioperative Behandlung, eine Cisplatin-Eignung sowie die Resektabilität der Tumoren und eine allgemeine Operabilität der Patient:innen voraus.

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.

Therapieempfehlungen und -ziele

Ein Harnblasenkarzinom im muskelinvasiven Stadium ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (3). Die Hauptziele der Therapie sind deshalb zum einen die Verlängerung der Überlebensdauer und Steigerung der Überlebensraten und zum anderen ein Erhöhen der Ansprechraten und die Vermeidung von Rezidiven (9, 14, 15).

Bei gesicherter Diagnose eines MIBC wird bei Cisplatin-fähigen Patient:innen aktuell ein multimodaler Ansatz aus neoadjuvanter (Cis-)platin-basierter Chemotherapie (NAC), gefolgt von radikaler Zystektomie inklusive beidseitiger Lymphadenektomie des Beckens als Behandlungsstandard angesehen (9, 10, 14-16). Durch die Etablierung dieses Standards konnten die Ansprech- und die Überlebensraten gegenüber alleiniger Zystektomie signifikant verbessert werden (17). Insbesondere die Einführung einer standardmäßigen NAC vor der radikalen Zystektomie wird als Schlüsselfaktor für die erzielten Verbesserungen angesehen, da sie eine doppelte Wirksamkeit entfaltet, die in einer Reduktion der Tumorgröße (*Downstaging*) und der Eliminierung potenziell vorhandener Mikrometastasen resultiert (18).

Die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie ist nur für Cisplatin-haltige Kombinationen nachgewiesen. Hier kommen in erster Linie zwei verschiedene Varianten zum Einsatz: Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin und ein dosisdichtes Regime aus Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (ddMVAC) (18). Obwohl klinische Studien intensiv untersucht haben, welches dieser Regime überlegen ist, konnte bisher kein eindeutiger Vorteil des einen gegenüber dem anderen nachgewiesen werden (18). In Deutschland spielt ddMVAC in der Praxis jedoch kaum eine Rolle, trotz der gleichwertigen Empfehlung beider Optionen durch die relevanten Leitlinien (9, 19).

Für Patient:innen, die vor der radikalen Zystektomie trotz prinzipieller klinischer Eignung keine NAC erhalten haben, kann die Gabe einer adjuvanten (Cisplatin-basierten) Chemotherapie nach der Operation erwogen werden. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie spricht hierfür ebenfalls eine Empfehlung aus, da klinische Untersuchungen gezeigt haben, dass dadurch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann (9). Da laut Leitlinien möglichst alle Cisplatin-fähigen Patient:innen bereits eine NAC erhalten haben sollten, sollte die adjuvante Chemotherapie im Idealfall nur noch in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen (9). Für eine adjuvante chemotherapeutische Behandlung von Patient:innen, die bereits eine NAC vor der Resektion erhalten haben, gibt es derzeit keine Empfehlung, ebenso wenig für alternative Behandlungskonzepte, z. B. unter Einbeziehung von Strahlentherapie (9).

Die erfolgreiche Etablierung neuer, zielgerichteter Wirkstoffe wie z. B. Immuncheckpoint-Inhibitoren bei der Behandlung von Krebserkrankungen im lokal-fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium lenkt den Fokus der klinischen Forschung mittlerweile auch auf deren Einsatz in kurativen Erkrankungsstadien. Der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab ist seit April 2022 für den Einsatz in der adjuvanten Therapie von Patient:innen mit einem Urothelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko und einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ zugelassen. Nivolumab wird von den aktuellen Leitlinien auch für die adjuvante Behandlung von Patient:innen mit einem MIBC, die nach Cisplatin-haltiger NAC und Zystektomie einen residuellen Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 aufweisen oder von Patient:innen, die keine NAC erhalten haben, bei denen nach Zystektomie ein residueller Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und die für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie nicht geeignet sind, empfohlen (9).

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Eine radikale Zystektomie in Kombination mit beidseitiger Lymphadenektomie des Beckens stellt aktuell den anerkannten Therapiestandard bei der kurativen Behandlung eines MIBC dar (9, 10, 14-16). Die kontinuierliche Verbesserung der Medikation, der chirurgischen und anästhesiologischen Verfahren sowie Optimierung der Verfahren zur Selektion geeigneter Patient:innen haben dazu beigetragen, dass die anfänglich hohen Komplikations- und Mortalitätsraten der Prozedur reduziert werden konnten (siehe auch Abschnitt 3.2.4). Trotz dieser Verbesserungen handelt es sich nach wie vor um einen schweren operativen Eingriff, der das Leben der Betroffenen stark verändert und ihre Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen kann (9, 20). Auch bleibt trotz der methodischen Verbesserungen nach erfolgreicher operativer Entfernung das Risiko für ein erneutes Auftreten der Krankheit und Fortschreiten zu einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen und somit palliativen Stadium weiterhin hoch. Daher besteht ein erheblicher Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen, die komplementär zur radikalen Zystektomie eingesetzt werden. Solche Ansätze zielen darauf ab, das Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern und die Überlebenszeit zu verlängern. Dennoch erleiden zwischen 39% und 48% aller mit einer leitlinienkonformen neoadjuvanten Therapie behandelten Patient:innen innerhalb von fünf Jahren eine Progression oder versterben (21). Rezidive nach Cisplatin-basierter NAC und radikaler Zystektomie sind überwiegend auf residuelle lymphogene Tumormanifestationen (ypN⁺) sowie auf hämatogen disseminierte, zum Operationszeitpunkt nicht nachweisbare Mikrometastasen zurückzuführen. Eine retrospektive Analyse des Memorial Sloan Kettering Cancer Center zeigte, dass 17% bis 30% der klinisch nodal-negativen Patienten nach NAC histologisch positive Lymphknoten aufwiesen, was mit einer mehr als dreifach erhöhten Mortalität assoziiert war (22). Der Nachweis zirkulierender Tumor-DNA nach Zystektomie identifiziert darüber hinaus eine Hochrisikogruppe mit deutlich reduziertem rezidivfreiem Überleben (23). Die ausbleibende Verlängerung des Überlebens in zwei randomisierten Studien zur erweiterten pelvinen Lymphadenektomie (24, 25) unterstützt zudem die Annahme, dass die relevante Tumorzelllast oft jenseits des resezierbaren Areals liegt. Die Folge ist, dass mit einer NAC zwar Verbesserungen des Gesamtüberlebens berichtet werden, diese aber noch unzureichend sind und das Überleben weiterhin eingeschränkt ist (26). Bislang gibt es noch keine zuverlässigen prädiktiven Marker für das Ansprechen auf die

neoadjuvante Therapie, weshalb die S3-Leitlinie empfiehlt, diese allen Cisplatin-fähigen Patient:innen anzubieten (9).

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass ca. 50% bis 70% aller MIBC-Patient:innen eine Cisplatin-haltige Therapie erhalten können (18, 19); ergänzende Maßnahmen (z. B. Cisplatin *Dose-Split*) können die Cisplatin-Fähigkeit weiter erhöhen. Cisplatin-fähige Patient:innen sollten gemäß allen relevanten Leitlinien eine neoadjuvante Therapie erhalten (9, 10, 14, 15), allerdings kommt diese nur bei 20% bis 34% der Patient:innen zum Einsatz (19, 27). Eine aktuelle Erhebung untersucht die Ursachen hierfür speziell im deutschsprachigen Raum und wertet Antworten von knapp 20% aller Direktor:innen von urologischen Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz aus. Die Studie identifiziert mehrere Gründe: Zum einen betrachten viele die NAC nur als Option für Patient:innen mit großem Tumolvolumen und fortgeschrittenem Stadium ($\geq T3$). Zum anderen besteht verbreitet die Sorge, dass die neoadjuvante Vorbehandlung die Zystektomie hinauszögern oder verhindern könnte und sich dadurch das pathologische *Staging* verschlechtern und die Langzeit-Überlebenschancen sinken könnten (27). Etwa 19% der ausgewerteten Zentren bevorzugen stattdessen, die Patient:innen nach erfolgter radikaler Zystektomie adjuvant zu behandeln – trotz der eindeutigen Empfehlung für die NAC durch die Leitlinien. Unter den an der Erhebung teilnehmenden Zentren kommt eine NAC somit nur bei etwa der Hälfte der dafür geeigneten Patient:innen zum Einsatz (27).

Die erfolgreiche Verbesserung der Therapiesituation im perioperativen Setting in anderen Indikationen (z.B. beim NSCLC) lässt erwarten, dass auch beim MIBC durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren deutliche Fortschritte erzielt werden können. Das primäre Ziel besteht dabei in der Vermeidung von Rezidiven und der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei einem gleichzeitig günstigen Sicherheitsprofil (26, 28).

Beitrag der neoadjuvanten Kombinationstherapie aus Durvalumab und Cisplatin-basierter Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Durvalumab-Monotherapie nach radikaler Zystektomie zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Durch die wachsenden Erkenntnisse zur Tumorbilogie sowie zur grundlegenden Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und Ausbreitung von Tumoren konnte eine Vielzahl von Mechanismen offengelegt werden, mithilfe derer es Tumorzellen gelingt, der Kontrolle durch das Immunsystem zu entgehen. Zentral hierfür sind vor allem negativ regulierende Signalwege, die in der T-Zell-vermittelten Immunantwort eine Rolle spielen. Insbesondere die Interaktion des Immuncheckpoints *Programmed Cell Death 1* (PD-1) mit seinem Liganden PD-L1 ist für die Progression von Tumoren relevant und eignet sich somit als Ansatzpunkt für Immuntherapien. Diese haben zum Ziel, die Immunevasion der Tumorzellen, d. h. die Hemmung der tumorspezifischen Immunantwort, zu verhindern und so eine wirksame Immunantwort gegen den Tumor aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen.

Durvalumab blockiert als monoklonaler Antikörper die Interaktion zwischen PD-L1 auf Antigen-präsentierenden Zellen und PD-1 auf der Oberfläche von T-Zellen und ermöglicht so während der *Priming*-Phase eine verstärkte T-Zell-Aktivierung sowie anschließend in der

Effektor-Phase im PD-L1-exprimierenden Tumorgewebe die Aufrechterhaltung der T-Zell-vermittelten Immunantwort (29) (siehe auch Modul 2 des vorliegenden Dossiers). Durvalumab zeigte bei der Behandlung von Patient:innen verschiedener Krebserkrankungen im nicht resezierbaren fortgeschrittenen und metastasierten Stadium eine gute Wirksamkeit mit einem gut handhabbaren und bekannten Sicherheitsprofil, unter anderem auch beim nicht-kleinzelligen bzw. kleinzelligen Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC bzw. *Small Cell Lung Cancer*, SCLC), bei biliären Karzinomen und beim Endometriumkarzinom (30-33). Entsprechend zielt das klinische Entwicklungsprogramm zu Durvalumab darauf ab, diese in den fortgeschrittenen Stadien bereits gut etablierte Therapieoption in Zukunft auch für Patient:innen in früheren Stadien verfügbar zu machen.

Die der Zulassung zugrunde liegende NIAGARA-Studie verfolgt einen perioperativen Ansatz. Dieser setzt sich zusammen aus einer neoadjuvanten Behandlung bestehend aus Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin, gefolgt von einer radikalen Zystektomie und anschließender adjuvanter Behandlung mit Durvalumab als Monotherapie. Dies stellt die erste Zulassung einer Kombination aus Chemo- und Immuntherapie für die perioperative Therapie des MIBC dar. Ziel der Kombination aus Chemo- und Immuntherapie ist es, durch synergistische Effekte ein verbessertes und dauerhafteres Ansprechen zu erreichen, als es mit dem bisherigen Therapiestandard einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie möglich ist. Die neoadjuvante Chemotherapie führt zu einer verstärkten Antigenpräsentation, während die Immuntherapie das körpereigene Immunsystem modifiziert, um die *Tumor-Escape*-Mechanismen zu umgehen, wodurch körpereigene tumorspezifische T-Zellen effizient aktiviert werden können. Da der Tumor vor der Zystektomie noch präsent und auch das lymphatische System um den Tumor noch intakt ist, sind auch ausreichend Tumorantigene vorhanden, um eine robuste und breite T-Zell-Expansion auszulösen, von der die Patient:innen nachhaltig profitieren (34-36). Klinische Studien zeigen, dass auch mittels neoadjuvanter Immunchemotherapie die Tumorgöße signifikant reduziert werden kann, und dass dieses *Downstaging* auch bei Patient:innen mit lokalisierter Erkrankung ein starker Prädiktor für ein verbessertes Langzeitüberleben ist (37). Dieser Vorteil ist bereits bei NAC ohne zusätzliche Immuntherapeutika zu sehen und stellt ein starkes Argument für den routinemäßigen Einsatz von NAC dar (27, 38). Zusätzlich können bereits in der Neoadjuvanz aktivierte tumorspezifische T-Zellen Mikrometastasen eliminieren (35). Durch die adjuvante Weiterführung der Immuntherapie wird die Eliminierung der Mikrometastasen auch postoperativ effektiv fortgesetzt: die bereits vorhandenen tumorspezifischen T-Zellklone können sich systemisch verteilen und so auch entfernte Tumorherde erreichen und bekämpfen (35). Auch auf während der Operation freigesetzte Tumorzellen kann eine neoadjuvant eingesetzte immunonkologische Behandlung die körpereigene Immunabwehr bereits vorbereiten (39, 40).

Es besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für Patient:innen mit MIBC, die die Risiken eines Wiederauftretens der Erkrankung minimieren und die Überlebenszeit verlängern können, ohne die Lebensqualität weiter einzuschränken (9, 14, 15). Mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab in

Monotherapie kann der hohe therapeutische Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für Patient:innen mit MIBC gedeckt werden. Mit der NIAGARA-Studie konnte zum ersten Mal in einer perioperativen Behandlung des MIBC sowohl eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard erreicht werden. Die Zugabe von Durvalumab zur NAC beeinträchtigte dabei weder die Häufigkeit der Durchführung der radikalen Zystektomie noch die Zeit bis zu deren Durchführung (41). Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die Kombination aus Immun- und Chemotherapie das Behandlungsergebnis bei einem gleichzeitig gut handhabbaren Verträglichkeitsprofil und einer trotz der zusätzlichen Hinzugabe von Durvalumab gleichbleibenden Lebensqualität. Zudem handelt es sich um die erste Zulassung einer Immuntherapie zur perioperativen Behandlung des MIBC, die darüber hinaus unabhängig vom PD-L1-Status der Patient:innen erfolgt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) (12). Für Deutschland liegen keine bundesweit erhobenen Daten zur Epidemiologie des MIBC vor. Als Grundlage für die nachfolgend dargestellten Schätzungen dienen daher Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Harnblasenkarzinoms aus der Online-Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) (42) sowie die Publikation „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI aus dem Jahr 2023 (3).

Inzidenz des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom ist in Deutschland die Krebserkrankung mit der vierthöchsten Zahl an Neuerkrankungen bei Männern und liegt in der gleichen Statistik bei Frauen auf Platz 13 (3). Nach Angaben des RKI erkrankten im Jahr 2020 ca. 17.100 Personen an einem invasiven Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67), darunter 4.630 Frauen und 12.500 Männer. Dies entspricht einer rohen Erkrankungsrate von 11,0 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen und 30,5 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern (3). Hinzu kommen noch ca. 13.680 Erkrankte an nicht-invasiven papillären Karzinomen und in-situ-Tumoren der Harnblase (klassifiziert unter

ICD-10 D09.0 bzw. D41.4), denen als in-situ-Neubildungen bzw. Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens ein erhöhtes Progressions- und Rezidivrisiko und damit klinische Relevanz zugeschrieben wird (siehe auch Abschnitt 3.2.4).

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Harnblasenkarzinom (ICD-10 C67) in Deutschland

Inzidenz	2019		2020			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer		
Neuerkrankungen	4.930	13.690	4.630		12.500	
Rohe Erkrankungsrate ^a	11,7	33,4	11,0		30,5	
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	5,6	19,6	5,2		17,6	
Mittleres Erkrankungsalter ^c	77	75	77		75	
Mortalität	2019		2020		2021	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	1.814	3.824	1.935	3.942	1.852	3.891
Rohe Sterberate ^a	4,3	9,3	4,6	9,6	4,4	9,5
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	1,6	5,0	1,7	4,9	1,7	4,8
Mittleres Sterbealter ^c	82	80	83	81	82	81
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	12.200	40.300	19.100	63.800	30.400	97.500
Absolute Überlebensrate (2019-2020) ^d	37 (31-48)	45 (42-54)	27 (23-32)	29 (26-38)	nicht berichtet	
Relative Überlebensrate (2019-2020) ^d	46 (38-58)	58 (53-67)	43 (35-50)	50 (44-62)		
a: Je 100.000 Personen						
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
c: Median						
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patient:innen dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch am Leben waren. Relative Überlebensraten bilden die krebsbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatient:innen und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (3)						

Während die Erkrankungs- und Sterberaten bei Frauen weitestgehend konstant bleiben, sind beide Raten bei Männern bereits seit Ende der 1990er Jahre deutlich rückläufig. Dieser Rückgang ist laut RKI wahrscheinlich Folge einer Verringerung des Tabakkonsums, möglicherweise auch Folge einer zurückgegangenen beruflichen Exposition gegenüber krebserregenden Stoffen (3) (siehe Abbildung 1).

Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden gibt es in Bezug auf die Neuerkrankungen auch altersspezifische Unterschiede. So steigt die Rate der Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an, wobei die höchsten Werte in den Altersgruppen der über 85-Jährigen erreicht werden (siehe Abbildung 2). Auch bei den absoluten Fallzahlen weist die ZfKD-Datenbank die höchsten Inzidenzen bei den über 80-Jährigen aus (Tabelle 3-5). Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2020 bei Frauen bei 77 Jahren und bei Männern bei 75 Jahren (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz (Fallzahlen) des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in Deutschland

Altersgruppe in Jahren	0-19 ^a	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54
Inzidenz 2022	<20 ^b	<5	9	25	52	120	191	444
Altersgruppe in Jahren	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	≥85	Gesamt
Inzidenz 2022	1.042	1.591	2.169	2.668	2.531	3.227	2.913	16.991
a: Diese Altersgruppe wurde aus den Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 gebildet. Eine separate Auswertung der Altersgruppe 18-19 war nicht möglich, der Anteil Minderjähriger ist jedoch sehr klein (<0,1%) und kann in den nachfolgenden Analysen vernachlässigt werden. b: Bei weniger als fünf registrierten Fällen gibt das ZfKD aus Datenschutzgründen regelhaft „<5“ an. Dies trifft auf drei der hier zusammengefassten Altersgruppen zu. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (42)								

Prävalenz des Harnblasenkarzinoms

Die Prävalenz wird durch das RKI als 5-Jahres-Prävalenz angegeben, definiert als die Zahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der vorangehenden fünf Jahre neu an Krebs erkrankt sind (3).

Im Jahr 2019 lag die 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms für Frauen gemäß „Krebs in Deutschland“ bei 12.200, für Männer bei 40.300, insgesamt demnach bei 52.500 (siehe Tabelle 3-4). Die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen weist mit 32.199 Erkrankten die höchste Fallzahl auf.

Tabelle 3-6: Alters- und geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) für das Jahr 2019 in Deutschland

Altersgruppe in Jahren		0-44	45-54	55-64	65-74	≥75	Gesamt
5-Jahres-Prävalenz	Frauen	172	686	1.958	3.158	6.161	12.135
	Männer	351	1.916	6.899	10.995	18.978	39.139
	Gesamt	523	2.602	8.857	14.153	25.139	51.274
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (42)							

Schätzung der Inzidenz im Jahr 2025

Als Basis für die Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wird die geschätzte Inzidenz des Harnblasenkarzinoms im Jahr 2025 per Extrapolation anhand der berichteten Inzidenzen für die Jahre 2013 bis 2022 ermittelt. Auch für die weitere Vorausberechnung für die Jahre 2026 bis 2030 wird diese Extrapolation zugrunde gelegt.

Für die Berechnung wird zunächst die in der Online-Datenbank des ZfKD berichtete Inzidenz (rohe Inzidenzrate und Fallzahlen) in den Jahren 2013 bis 2022 gemäß den Angaben betrachtet (Tabelle 3-7). Um die unterschiedliche Entwicklung bei Männern und Frauen zu berücksichtigen, wird die Inzidenz für Frauen und Männer separat angegeben.

Tabelle 3-7: Inzidenz des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in den Jahren 2013 – 2022

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Inzidenz (Fallzahlen)
2013	weiblich	11,3	4.634
	männlich	33,3	13.133
2014	weiblich	10,9	4.520
	männlich	32,3	12.839
2015	weiblich	11,3	4.699
	männlich	32,6	13.110
2016	weiblich	11,0	4.588
	männlich	31,3	12.715
2017	weiblich	11,0	4.610
	männlich	31,5	12.835
2018	weiblich	11,1	4.658
	männlich	32,2	13.159
2019	weiblich	11,3	4.765
	männlich	32,2	13.223
2020	weiblich	11,1	4.678
	männlich	30,8	12.643
2021	weiblich	11,3	4.753
	männlich	31,4	12.879
2022	weiblich	11,0	4.682
	männlich	29,8	12.309
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (42)			

Die Angaben in Tabelle 3-7 spiegeln den bekannten kontinuierlich gleichbleibenden Verlauf der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms bei Frauen sowie eine Abnahme der Inzidenz bei Männern wider. Da davon ausgegangen wird, dass sich diese Trends weiter fortsetzen, werden die erwarteten Inzidenzraten für die Jahre 2025 bis 2030 mittels linearer Regression extrapoliert. Dabei handelt es sich um eine Schätzung, weshalb eine Unter- oder Überschätzung nicht ausgeschlossen werden kann.

Zu diesem Zweck wurden folgende Regressionsgleichungen ermittelt, wobei x für das Jahr und y für die rohe Inzidenzrate steht:

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Frauen): } y = 0,0006x + 9,9073 \text{ (R}^2=0,0001\text{)}$$

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Männer): } y = -0,263x + 562,4 \text{ (R}^2=0,6396\text{)}$$

Die Gleichung für Männer zeigt ein akzeptables Bestimmtheitsmaß (R^2), während die Gleichung für Frauen das praktisch völlige Ausbleiben einer Veränderung widerspiegelt. Mithilfe der Gleichungen wurden für die Jahre 2025 bis 2030 die in Tabelle 3-8 aufgeführten rohen Inzidenzraten ermittelt und diese anschließend mit den vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahlen in der Variante G1-L2-W2 (Variante 6) (43) multipliziert, um die ebenfalls in der Tabelle aufgeführten Fallzahlen für die Inzidenz für die Jahre 2025 bis 2030 zu berechnen.

Tabelle 3-8: Extrapolierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl des Harnblasenkarzinoms (ICD-10 C67) in den Jahren 2025 bis 2030

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Inzidenz ^c
2025	weiblich	43.043	11,1	4.787
	männlich	41.646	29,8	12.421
	gesamt	84.689	-	17.208
2026	weiblich	43.093	11,1	4.793
	männlich	41.684	29,6	12.323
	gesamt	84.778	-	17.116
2027	weiblich	43.130	11,1	4.798
	männlich	41.709	29,3	12.220
	gesamt	84.839	-	17.018
2028	weiblich	43.153	11,1	4.800
	männlich	41.723	29,0	12.115
	gesamt	84.876	-	16.915
2029	weiblich	43.163	11,1	4.802
	männlich	41.724	28,8	12.005
	gesamt	84.887	-	16.807
2030	weiblich	43.160	11,1	4.802
	männlich	41.715	28,5	11.893
	gesamt	84.875	-	16.695
a: Vom Statistischen Bundesamt vorausberechnete Bevölkerungszahlen, Variante G1-L2-W2 (Variante 6): G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau L2: Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6/Mädchen 88,2 Jahre W2: Langfristiger Wanderungssaldo 250.000 Personen/Jahr b: Fallzahl je 100.000 Personen. c: Selbst berechnete Werte; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (42, 43)				

Für das Jahr 2025 ergibt sich somit eine prognostizierte Zahl von **17.208** Neuerkrankungen (4.787 Frauen und 12.421 Männer) an einem invasiven Harnblasenkarzinom, die bis zum Jahr 2030 leicht auf **16.695** (4.802 Frauen und 11.893 Männer) sinken wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Durvalumab ^a	4.835-6.431	4.306-5.727
a: Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (44)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem

Blasenkarzinom (MIBC) (12). Für Deutschland liegen bundesweite epidemiologische Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität nur für das invasive Harnblasenkarzinom in den UICC-Stadien I bis IV (ICD-10 C67) vor, nicht jedoch zum MIBC im Speziellen. Die für die Therapie mit Durvalumab infrage kommende Zielpopulation wird daher im Folgenden basierend auf Angaben zum Harnblasenkarzinom abgeleitet und die Patient:innenzahlen schrittweise hergeleitet (siehe Abbildung 4). Bei selbst berechneten Anteilswerten werden jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundeten Zahlen dargestellt, aber der exakte Wert jeweils für die weiteren Rechenschritte verwendet. Patient:innenzahlen werden auf ganze Zahlen gerundet dargestellt; dabei wird regelhaft kaufmännisch auf- und abgerundet. Sämtliche Rechenschritte werden mit den exakten Werten durchgeführt, wodurch sich Rundungsfehler während der Herleitungsschritte vermeiden lassen. Die detaillierten Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl an (GKV-)Patient:innen in der Zielpopulation und die exakten Patient:innenzahlen lassen sich dem beigegefügt Excel-Modell entnehmen (44).

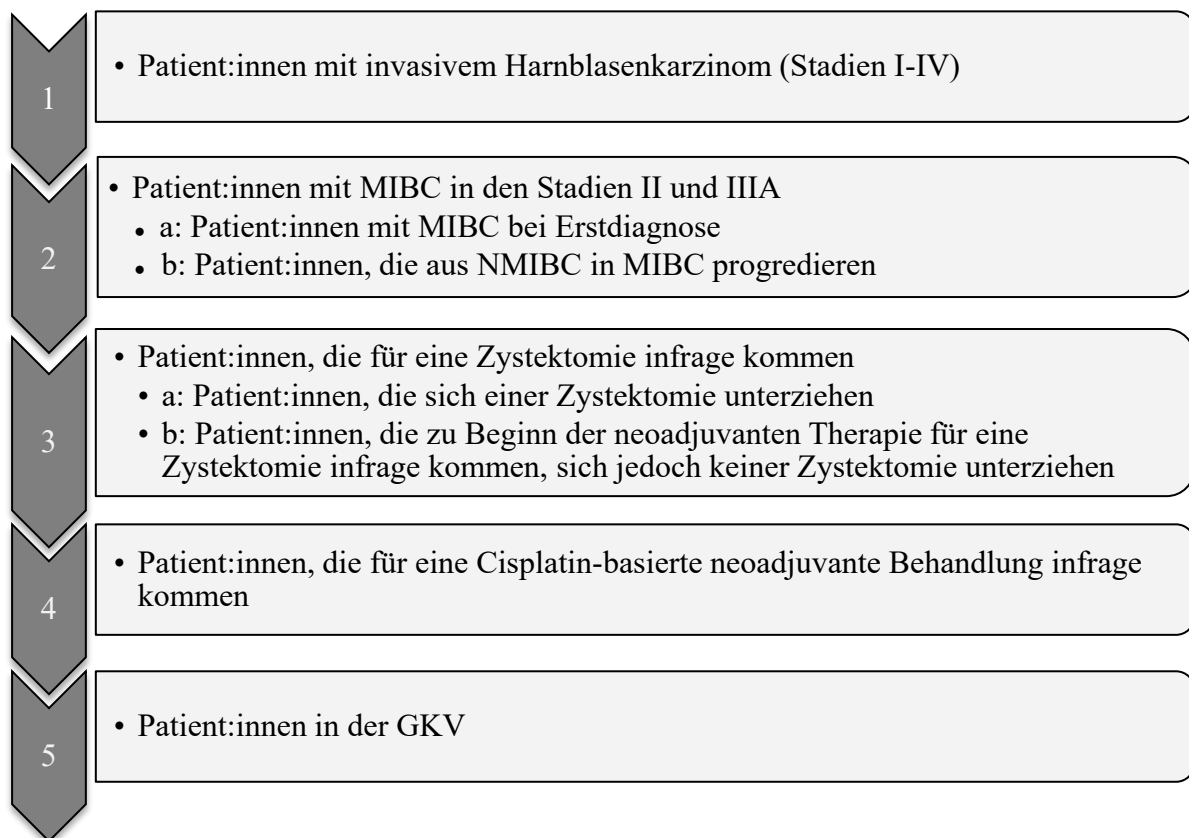


Abbildung 4: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1. Patient:innen mit invasivem Harnblasenkarzinom (Stadien I-IV)

Als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation wird die im Abschnitt 3.2.3 für das invasive Harnblasenkarzinom in den Stadien I-IV im Jahr 2025 ermittelte Inzidenz von **17.208 Neuerkrankungen** (4.787 Frauen und 12.421 Männer) herangezogen. Bei der Zielpopulation des vorliegenden AWG handelt es sich um Patient:innen in einem Stadium der Erkrankung, in dem ein hohes Risiko für ein Fortschreiten in ein nicht mehr kurativ behandelbares Stadium vorliegt. Daher wird davon ausgegangen, dass eine möglichst schnelle Aufnahme der Therapie geboten ist und die Inzidenz eine geeignete Ausgangsbasis für die nachfolgenden Berechnungen darstellt.

Die im Abschnitt 3.2.3 ermittelte Inzidenz des Harnblasenkarzinoms umfasst nicht nur erwachsene, sondern auch minderjährige Patient:innen. Der Anteil der 0- bis 19-Jährigen ist mit <0,1% für das Jahr 2022 jedoch sehr gering (siehe Tabelle 3-5) und kann daher in den nachfolgenden Berechnungen vernachlässigt werden.

2. Patient:innen mit MIBC in den Stadien II und IIIA

Das Harnblasenkarzinom wird nach UICC in verschiedene Stadien (0a/0is-IVA/B) eingeteilt, die die jeweilige Schwere der Erkrankung abbilden (siehe Abschnitt 3.2.1 und Tabelle 3-3). In dieser Klassifikation beschreiben die Stadien 0 und I das NMIBC, das vom vorliegenden AWG nicht mit umfasst wird. Die Stadien IIIB und IV gelten als nicht operabel und liegen somit ebenfalls nicht im vorliegenden AWG. Patient:innen der Zielpopulation im vorliegenden AWG des resezierbaren MIBC lassen sich daher exklusiv den Stadien II oder IIIA zuordnen. Das TNM-*Staging* nach UICC bildet allerdings das MIBC gemäß AWG nicht völlig akkurat ab: Stadium IIIA nach dieser Einteilung kann auch Patient:innen mit einem als T1N1M0 eingestuften Tumor enthalten (siehe Tabelle 3-3). Als T1 klassifizierte Tumoren gehören jedoch definitionsgemäß zum NMIBC und nicht zum vorliegenden AWG. Das Heranziehen der Gesamtheit der Stadien II und IIIA hier und in den nachfolgenden Schritten führt somit zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation.

Patient:innen mit MIBC können einerseits neu diagnostiziert worden sein oder andererseits nach einer ursprünglichen Erstdiagnose eines NMIBC einen Progress erlitten haben. Nachfolgend werden daher die Anteile der Patient:innen mit MIBC bei Erstdiagnose (Schritt 2a) und der Patient:innen, die innerhalb eines Jahres aus NMIBC in MIBC progredieren (Schritt 2b), ermittelt.

2a Anteil Patient:innen mit MIBC bei Erstdiagnose

Wie hoch die Anteile der Patient:innen mit einem MIBC im Stadium II und IIIA an der Gesamtinzidenz des Harnblasenkarzinoms sind, lässt sich aus den im aktuellen Jahresbericht 2024 (Auditjahr 2023/Kennzahlenjahr 2022) der zertifizierten Harnblasenkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) berichteten Fallzahlen ableiten (Seite 8): An den im Bericht berücksichtigten 48 Zentrumsstandorten wurden zum 31. Dezember 2023 insgesamt 6.034 Primärfälle mit einem Tumor der Harnblase erfasst. Von diesen entfielen 2.919 auf das Stadium 0a/0is und folglich 3.115 auf die Stadien I bis IV, die dem invasiven Harnblasenkarzinom entsprechen (13). Unter diesen 3.115 Fällen waren 1.025

Fälle im Stadium II (entspricht 32,91%) und 511 Fälle im Stadium IIIA (entspricht 16,40%). In der Summe befanden sich also 49,31% der Patient:innen mit einem invasivem Harnblasenkarzinom im Stadium II oder IIIA. Angewandt auf die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Zahl von 17.208 Neuerkrankungen im Stadium I-IV im Jahr 2025 ergibt sich so eine Inzidenz von **8.485** Fällen mit einem MIBC in den Stadien II und IIIA.

Alternative Zahlen zum Anteil der Patient:innen mit einem MIBC an der Gesamtinzidenz des Harnblasenkarzinoms finden sich in einer Übersichtspublikation zur Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland aus dem Jahr 2018: Basierend auf Zahlen des ZfKD der Jahre 2013/14 werden hier getrennt nach Geschlecht Anteilszahlen für die einzelnen T-Stadien berichtet (Seite 8) (45). Aus diesen lässt sich bezogen auf alle Fälle in den Stadien T1-T4 ein Anteil von 65,31% (Frauen) bzw. 53,33% (Männer) an Fällen in einem Stadium $\geq$ pT2 errechnen. Angewandt auf die in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Zahlen von 4.787 (Frauen) bzw. 12.421 (Männer) Neuerkrankungen im Jahr 2025 ergibt sich eine Inzidenz von **9.751** Fällen (3.126 Frauen und 6.624 Männer) mit einem MIBC.

Beide Herangehensweisen sind mit Unsicherheiten behaftet. Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird eine Spanne von **8.485 bis 9.751** Fällen gebildet.

2b Anteil Patient:innen, die aus NMIBC in MIBC progredieren

Zur Ermittlung des Anteils der Patient:innen, die innerhalb eines Jahres aus NMIBC in MIBC progredieren, muss zunächst die Inzidenz des NMIBC im Jahr 2025 geschätzt werden. Anschließend werden Progressionsraten ermittelt und mit der Inzidenz verrechnet.

2b1 Inzidenz des NMIBC

Das NMIBC umfasst Patient:innen nach ICD-10 C67 im UICC-Stadium I sowie auch Patient:innen mit nicht-invasiven papillären Karzinomen und in-situ-Tumoren der Harnblase (Stadien 0a und 0is, entsprechend ICD-10 D09.0 bzw. D41.4; siehe auch Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Die Krebsdatenbank des ZfKD bildet jedoch lediglich die epidemiologischen Zahlen für sämtliche als „bösartige“ Neubildungen eingestuftten Erkrankungen ab (Codes C00-C97); andere Neubildungen (Codes D00-D48) sind nicht abrufbar. Allerdings enthalten die vom RKI im Rahmen der Berichtsreihe „Krebs in Deutschland“ in den letzten Jahren veröffentlichten Zahlen für das Harnblasenkarzinom nicht nur die Inzidenz für ICD-10 C67 allein, sondern jeweils auch die Summe aus ICD-10 C67 plus ICD-10 D09.0 und D41.4. Die Inzidenzzahlen für die Stadien 0a und 0is lassen sich also durch Differenzbildung berechnen. Somit lässt sich eine lückenlose Reihe für die Jahre 2011 bis 2020 aufstellen (Tabelle 3-10) (3, 46-49). Analog zur Herleitung der Inzidenz des MIBC in Abschnitt 3.2.3 kann im Anschluss auch die Inzidenz des NMIBC für 2025 extrapoliert werden:

Tabelle 3-10: Inzidenz nicht-invasive papilläre Karzinome und in-situ-Tumoren der Harnblase (Stadien 0a und 0is; ICD-10 D09.0 bzw. D41.4) in den Jahren 2011 bis 2020

Jahr	Geschlecht	Rohe Inzidenzrate (pro 100.000)	Inzidenz (Fallzahlen)	Quelle
2011	weiblich	7,4	3.050	Krebs in Deutschland für 2011/2012, Seite 106 (46)
	männlich	28	10.950	
2012	weiblich	7,2	2.960	
	männlich	26,8	10.540	
2013	weiblich	7,4	3.050	Krebs in Deutschland für 2013/2014, Seite 104 (47)
	männlich	27,1	10.700	
2014	weiblich	7,1	2.930	
	männlich	27,1	10.750	
2015	weiblich	7,2	3.000	Krebs in Deutschland für 2015/2016, Seite 110 (48)
	männlich	26,7	10.700	
2016	weiblich	7,1	2.970	
	männlich	25,9	10.540	
2017	weiblich	6,5	2.730	Krebs in Deutschland für 2017/2018, Seite 118 (49)
	männlich	26,1	10.650	
2018	weiblich	6,8	2.860	
	männlich	24,2	9.910	
2019	weiblich	6,8	2.860	Krebs in Deutschland für 2019/2020, Seite 110 (3)
	männlich	26,1	10.720	
2020	weiblich	6,9	2.910	
	männlich	26,2	10.770	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 46-49)				

Aus den Zahlen in Tabelle 3-10 lassen sich folgende Regressionsgleichungen ermitteln:

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Frauen): } y = -0,0739x + 156,06 \text{ (R}^2=0,6062\text{)}$$

$$\text{Rohe Inzidenzrate (Männer): } y = -0,2388x + 507,7 \text{ (R}^2=0,5172\text{)}$$

Mithilfe dieser Gleichungen lassen sich für die Jahre 2025 bis 2030 Inzidenzraten extrapolieren (44) und analog Abschnitt 3.2.3 durch Multiplikation mit den vom Statistischen Bundesamt geschätzten Bevölkerungszahlen (43) Fallzahlen für die Inzidenz für die Jahre 2025 bis 2030 berechnen:

Tabelle 3-11: Extrapolierte Entwicklung der rohen Inzidenzrate und Inzidenz-Fallzahl für nicht-invasive papilläre Karzinome und in situ-Tumoren der Harnblase (Stadien 0a und 0is; ICD-10 D09.0 bzw. D41.4) in den Jahren 2025 bis 2030

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl (in 1.000) ^a	Rohe Inzidenzrate ^{b,c}	Inzidenz ^c
2025	weiblich	43.043	6,4	2.760
	männlich	41.646	24,1	10.049
	gesamt	84.689	-	12.809
2026	weiblich	43.093	6,3	2.732
	männlich	41.684	23,9	9.959
	gesamt	84.778	-	12.690
2027	weiblich	43.130	6,3	2.702
	männlich	41.709	23,7	9.865
	gesamt	84.839	-	12.567
2028	weiblich	43.153	6,2	2.672
	männlich	41.723	23,4	9.769
	gesamt	84.876	-	12.440
2029	weiblich	43.163	6,1	2.640
	männlich	41.724	23,2	9.670
	gesamt	84.887	-	12.310
2030	weiblich	43.160	6,0	2.608
	männlich	41.715	22,9	9.568
	gesamt	84.875	-	12.176
a: Vom Statistischen Bundesamt vorausberechnete Bevölkerungszahlen, Variante G1-L2-W2 (Variante 6): G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau L2: Lebenserwartung bei Geburt 2070 für Jungen 84,6/Jahren 88,2 Jahre W2: Langfristiger Wanderungssaldo 250.000 Personen/Jahr b: Fallzahl je 100.000 Personen. c: Selbst berechnete Werte; dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 43, 44, 46-49)				

Für das Jahr 2025 ergibt sich somit eine prognostizierte Zahl von **12.809** Neuerkrankungen (2.760 Frauen und 10.049 Männer) an einem nicht-invasiven papillären Karzinom oder einem in-situ-Tumor der Harnblase. Zusammen mit der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Zahl von 17.208 Fällen für das invasive Harnblasenkarzinom in den Stadien I bis IV sind das insgesamt **30.017** Neuerkrankungen an einer Neubildung der Harnblase.

Um aus diesen Zahlen die gesuchte Inzidenz des NMIBC (Stadien 0a, 0is und I) zu ermitteln, gibt es zwei Wege, die sich beide die im Jahresbericht 2024 der DKG berichteten Anteile zunutze machen:

- Die in Tabelle 3-11 für das Jahr 2025 ermittelte Anzahl von 12.809 Neuerkrankungen an einem nicht-invasiven papillären Karzinom oder einem in-situ-Tumor der Harnblase entspricht der Inzidenz im Stadium 0a und 0is. Gemäß den Zahlen im DKG-Report 2024 (Seite 8) wurden 1.168 Primärfälle im Stadium I diagnostiziert; dies entsprach 37,50% der Gesamtheit der Fälle im Stadium I-IV (13). Umgerechnet auf die in Abschnitt 3.2.3 für das Jahr 2025 ermittelte Inzidenz von 17.208 Fällen im Stadium I-IV ergibt das 6.452 Fälle im Stadium I. Zusammengerechnet mit den 12.809 Neuerkrankungen im Stadium 0a und 0is ergeben sich so **19.262** Fälle mit einem NMIBC (44).
- Gemäß den Zahlen im DKG-Report (Seite 8) wurden bezogen auf alle Primärfälle an Neubildungen der Harnblase 48,38% Fälle im Stadium 0a und 0is diagnostiziert und 19,36% im Stadium I; zusammen 67,73% (13). Umgerechnet auf die oben ermittelte Gesamtinzidenz von 30.017 Neuerkrankungen an einer Neubildung der Harnblase im Jahr 2025 ergibt dies **20.332** Fälle mit einem NMIBC (44).

Auch hier sind beide Herangehensweisen mit Unsicherheiten verbunden. Für die weiteren Berechnungen wird für das Jahr 2025 deshalb eine Spanne von **19.262 bis 20.332** NMIBC-Fällen gebildet.

2b2 Progress aus NMIBC in MIBC

Es konnten keine öffentlichen Datenbanken oder offizielle Quellen identifiziert werden, in denen konkret berichtet wird, wie hoch der Anteil der Patient:innen ist, die in Deutschland jährlich aus einem NMIBC in MIBC progredieren. Eine Auswertung von Daten deutscher Patient:innen der TriNetX Oncology GmbH (Seite 7) lässt Rückschlüsse auf diesen Anteil zu (50). Da es sich dabei um eine nicht öffentlich zugängliche Quelle handelt, wurde die Suche auf Quellen außerhalb Deutschlands ausgeweitet. Hierbei wurde eine weitere relevante Publikation identifiziert, die ebenfalls zur Abschätzung der Progressionsraten herangezogen werden kann. Die wichtigsten Zahlen aus beiden Quellen sind in der nachfolgenden Tabelle 3-12 zusammengefasst.

Tabelle 3-12: Zahlen aus der Literatur zur Progression aus NMIBC in MIBC

Quelle	Datengrundlage	ggf. Untergruppierung	Angabe zur Progression
TherapyMonitor Urothelial Cancer (N)MIBC 2023 (50)	Auswertung von Patient:innendaten deutscher Gesundheitseinrichtungen zwischen 2021 und 2023	Anzahl Patient:innen mit NMIBC-Erstdiagnose, die in das MIBC progrediert sind	23,40%
Vlaming et al., 2020 (51)	Historische Kohortenstudie an 431 Patient:innen mit MIBC und Zystektomie an einem niederländischen Zentrum	Verteilung einer gegebenen Patient:innenzahl auf „ <i>de novo</i> “ MIBC vs. „ <i>progressive</i> “ MIBC	72,62% vs. 27,38%
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

- TherapyMonitor Urothelial Cancer (N)MIBC 2023 (2024; Seite 7): In dieser Auswertung wurden retrospektiv erhobene Daten von 562 Patient:innen ausgewertet, die vor dem 31. Dezember 2021 erstmals mit einem NMIBC oder MIBC diagnostiziert wurden. Insgesamt 73 der 312 mit NMIBC diagnostizierten Patient:innen in dieser Erhebung progredierten zwischen der Erst- und Zweitlinienbehandlung bzw. zwischen der Zweit- und Drittlinienbehandlung ins MIBC (50). Das entspricht einer Rate von 23,40%. Verrechnet man diesen Wert mit der weiter oben für das Jahr 2025 ermittelten Zahl von 19.262-20.332 Fällen einer Neuerkrankung an NMIBC, ergibt sich eine Spanne von **4.507 bis 4.757** Fällen, die aus NMIBC in MIBC progredieren (44).
- Vlaming et al. (2020; Seite 3): In dieser historischen Kohortenstudie an 431 Patient:innen mit MIBC, die zwischen 1998 und 2016 an einem Zentrum in Nijmegen/Niederlande eine Zystektomie erhielten, wird berichtet, dass davon 313 (72,62%) ein *de novo* diagnostiziertes MIBC hatten und die restlichen 118 (27,38%) aus NMIBC progrediert seien (51). Zieht man die *de novo* MIBC-Fälle als Ausgangsbasis heran, lässt sich der Anteil von Fällen, die durch Progression aus NMIBC hinzukommen daraus berechnen: die *de novo* MIBC-Fälle entsprechen 72,62% der gesamten MIBC-Fälle; die aus NMIBC progredierten Fälle 27,38%. Somit entsprechen die progredierten Fälle verhältnismäßig 37,70% der *de novo* Fälle ($72,62\% \times 37,70\% = 27,38\%$). Angewandt auf die in Schritt 2a ermittelten 8.485-9.751 *de novo* diagnostizierten MIBC-Fälle ergeben sich daraus **3.199 bis 3.676** Fälle, die zusätzlich aus einem NMIBC in das MIBC progredieren (44).

Beide Rechenansätze weisen Unsicherheiten auf, die unter anderem in der geringen Zahl eingeschlossener Patient:innen und der retrospektiven Erhebung in beiden Quellen begründet sind. Auch ist unsicher, ob die Daten aus den Niederlanden 1:1 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Verwendet man den niedrigsten und den höchsten der erhaltenen Werte, erhält man eine Spanne von **3.199 bis 4.757** Fällen. Diese Spanne ist breit genug, um sicherzustellen, dass der tatsächliche Anteil Patient:innen, die in einem Jahr aus dem NMIBC in das MIBC progredieren, davon umschlossen ist.

Zusammenführung der Berechnungen aus Schritt 2a und 2b

Abschließend wird die in Schritt 2b errechnete Spanne zu der in Schritt 2a ermittelten Zahl an Patient:innen mit einem MIBC bei Erstdiagnose addiert. Hieraus ergibt sich für die Gesamtinzidenz des MIBC in den Stadien II – IIIA im Jahr 2025 eine Spanne von **11.684 bis 14.508** Fällen.

Abbildung 5 fasst die Berechnungsschritte in Schritt 2 grafisch zusammen.

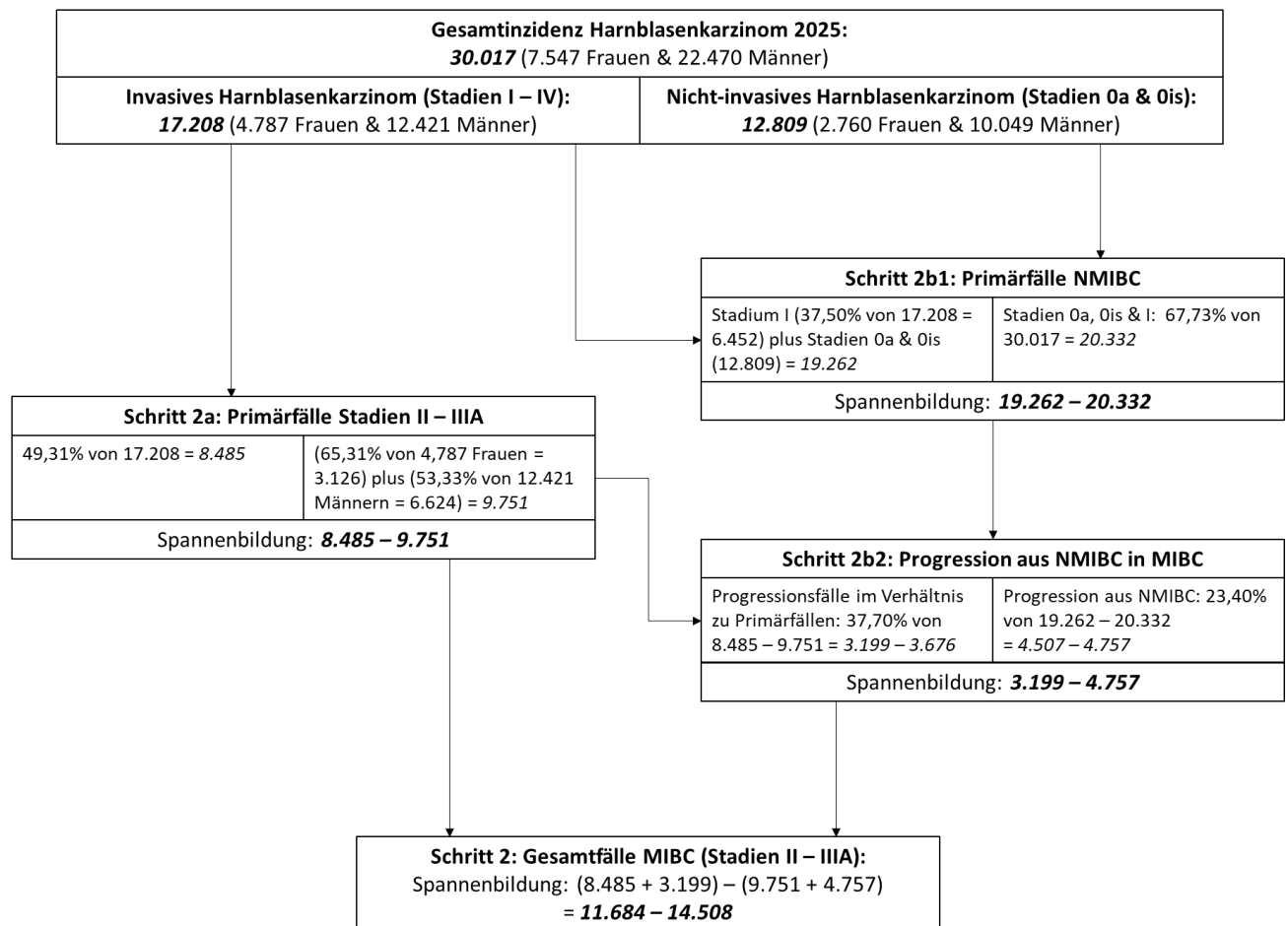


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Berechnungsschritte in Schritt 2

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (44).

3. Patient:innen, die für eine Zystektomie infrage kommen

Nicht alle Patient:innen mit einem MIBC, die in Stadium II oder IIIA klassifiziert werden, können auch tatsächlich operiert werden. Bei der Beurteilung eines MIBC als resezierbar oder nicht-resezierbar spielen auch noch andere Faktoren als die reine Tumorklassifizierung eine bedeutende Rolle – zum Beispiel Alter und körperlicher Allgemeinzustand der Betroffenen, etwaige vorhandene Komorbiditäten und auch persönliche Präferenzen (siehe auch

Abschnitt 3.2.2). Zur Bestimmung des Anteils an Patient:innen mit einem MIBC im Stadium II oder IIIA, die für eine Zystektomie infrage kommen, werden Daten aus der aktuellen Behandlungspraxis in Deutschland sowie aus der NIAGARA-Studie zugrunde gelegt.

3a Patient:innen, die sich einer Zystektomie unterziehen

Von den in der DKG-Kennzahlenauswertung für 2023 erfassten Primärfällen mit einer Neubildung der Harnblase befanden sich 1.536 im Stadium II oder im Stadium IIIA (Seite 8). Etwa die Hälfte davon (803 Patient:innen, entsprechend 52,28%; Seite 9) wurden einer Zystektomie unterzogen (13). Bei Verrechnung der in Schritt 2 ermittelten Spanne von 11.684 bis 14.508 Patient:innen mit einem MIBC in Stadium II oder IIIA im Jahr 2025 mit diesem Prozentsatz ergibt sich eine Spanne von **6.108 bis 7.585** Patient:innen, die sich in der Praxis einer Zystektomie unterziehen (44).

3b Patient:innen, die zu Beginn der neoadjuvanten Therapie für eine Zystektomie infrage kommen, sich jedoch keiner Zystektomie unterziehen

Für die Approximation der Zielpopulation für das vorliegende AWG ist zudem der Anteil jener Patient:innen zu berücksichtigen, die zwar zu Beginn der neoadjuvanten Therapie für eine Zystektomie infrage kommen, sich jedoch nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie keiner Zystektomie unterziehen. Aus der NIAGARA-Studie geht hierzu ein Anteil von 13,8% (147 von insgesamt 1063 Patient:innen in beiden Behandlungsarmen; Seite 426) (52) hervor.

Daraus ergibt sich, bei Verrechnung mit der in Schritt 3a ermittelten Spanne, eine Spanne von **7.086** ($6.108/(1-0,138)$) **bis 8.799** ($7.585/(1-0,138)$) Patient:innen, die zu Beginn der neoadjuvanten Therapie für eine Zystektomie infrage kommen.

4. Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Behandlung infrage kommen

Eine Behandlung mit Cisplatin birgt das Risiko schwerer Nebenwirkungen (53). Vor allem aufgrund unzureichender Nierenfunktion sind daher nicht alle von einem MIBC betroffenen Patient:innen für eine derartige Therapie geeignet (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

Konkrete Zahlen zum Anteil der Patient:innen im AWG im deutschen Versorgungskontext, die für eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kommen, finden sich in der aktuellen Publikation „Qualitätssicherung zur Therapie des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in Deutschland“, einer Initiative der Arbeitsgemeinschaften Urologische Onkologie (AUO) und Internistische Onkologie (AIO) in der DKG: In dieser Erhebung aus dem Jahr 2022 wurden 336 von 576 erfassten Patient:innen mit einem MIBC (entspricht 58,33%) als „Cisplatin-geeignet“ eingestuft. Weitere 57 Patient:innen (entspricht 9,90%) waren „bedingt Cisplatin-geeignet“ und 155 Patient:innen „nicht Cisplatin-geeignet“ (entspricht 26,91%). Die verbleibenden 28 Patient:innen (entspricht 4,86%) konnten hinsichtlich ihrer Cisplatin-Fähigkeit nicht eingeordnet werden (Seite 1.356; (19)). Aus den genannten Anteilswerten lässt sich eine Spanne zwischen 68,23% und 73,09% bilden, je nachdem, welche Patient:innen als relevant für die Einschätzung als Cisplatin-fähig im Sinne des vorliegenden AWG herangezogen werden – entweder ausschließlich die als „Cisplatin-geeignet“ bzw.

„bedingt Cisplatin-geeignet“ eingestuft oder alle Patient:innen außer denen, die explizit als „nicht Cisplatin-geeignet“ eingestuft wurden (9, 19). Diese Werte werden für die weitere Berechnung herangezogen. Bei Anwendung auf die in Schritt 3 ermittelten Zahlen ergibt dies eine Spanne von **4.835 bis 6.431** Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Behandlung infrage kommen.

5. Patient:innen in der GKV

Die Berechnung der Anzahl an Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde vom Bundesministerium für Gesundheit (Seite 62) für September 2024 mit 74.412.613 Versicherten angegeben (54). Auf Grundlage der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011/2022 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland im September 2024 83.555.478 Einwohner:innen (55). Daraus lässt sich ein GKV-Versichertenanteil von 89,06% errechnen.

Herleitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-13 schrittweise die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als neoadjuvante Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Patient:innen mit resezierbarem MIBC ergibt sich eine geschätzte Zahl von **4.306 bis 5.727** GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.

Tabelle 3-13: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation und der Anzahl GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Population	Anteil in %		Anzahl Patient:innen		Quellen
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 1: Patient:innen mit Harnblasenkarzinom (Stadien I – IV)	-	-	17.208		(42, 44)
Schritt 2: Patient:innen mit MIBC in den Stadien II und IIIA					
Schritt 2a: Patient:innen mit MIBC bei Erstdiagnose	49,31%	Frauen: 65,31% Männer: 53,33%	8.485	9.751	(13, 44)
Schritt 2b: Patient:innen, die aus NMIBC in MIBC progredieren					
Schritt 2b1: Patient:innen mit NMIBC (Stadien 0 & I)	Inzidenz Stadium 0 + 37,50% Inzidenz der Stadien I-IV	67,73% aller Neuerkrankungen an einer Neubildung der Harnblase	19.262	20.332	(13)
Schritt 2b2: Progress aus NMIBC in MIBC	37,70% (Progressionsfälle im Verhältnis zu MIBC-Primärfällen)	23,40% (Progressionsfälle aus NMIBC)	3.199	4.757	(50, 51)
Gesamt (2a + 2b)			11.684	14.508	(44)
Schritt 3: Patient:innen, die für eine Zystektomie infrage kommen					
Schritt 3a: Patient:innen, die sich einer Zystektomie unterziehen	52,28%	52,28%	6.108	7.585	(13)
Schritt 3b: Patient:innen, die sich nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie keiner Zystektomie unterziehen	13,8% von Schritt 3 gesamt	13,8% von Schritt 3 gesamt	978	1.214	(52)
Gesamt (3a + 3b)	60,65%	60,65%	7.086	8.799	(44)
Schritt 4: Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Behandlung infrage kommen	68,23%	73,09%	4.835	6.431	(9, 19)
Schritt 5: Patient:innen in der GKV	89,06%	89,06%	4.306	5.727	(54, 55)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Einordnung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation in bisherige Beschlüsse zur Nutzenbewertung im vorliegenden AWG

Bisher liegt kein früheres Nutzenbewertungsverfahren im AWG MIBC vor. Jedoch liegt ein Beschluss aus einem Verfahren zu Nivolumab im AWG muskelinvasives Urothelkarzinom (*Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma*, MIUC) vor, welches das Harnblasenkarzinom umfasst, allerdings auch andere Lokalisationen als die Harnblase betreffen kann (56).

Die Patient:innenzahlen aus dem genannten Beschluss zu Nivolumab lassen sich nicht auf das vorliegende AWG übertragen. Dies begründet sich in den Zielsetzungen der jeweiligen Therapieregime, welche sich grundlegend unterscheiden: Das Therapiekonzept von Nivolumab verfolgt eine Eskalationstherapie und richtet sich gezielt an Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Zystektomie sowie einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (56). Aufgrund der adjuvanten Therapiesituation und der Abhängigkeit vom Biomarker, erfasst die Therapie damit nur eine selektierte Patient:innenpopulation. Demgegenüber umfasst die Zielpopulation im vorliegenden AWG alle Cisplatin-fähigen Patient:innen, die für eine Zystektomie infrage kommen, unabhängig vom PD-L1-Status und dem Rezidivrisiko nach radikaler Zystektomie (12). Die Tumorstadien werden bereits vor Beginn der neoadjuvanten Therapie durch bildgebende Verfahren erhoben.

Im Nivolumab-Dossier konnten für Patient:innen mit neoadjuvanter Cisplatin-haltiger Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko nach Zystektomie – also jene Teilpopulation, die für das hier betrachtete AWG relevant ist – keine validen quantitativen Angaben gemacht werden. Der entsprechende Anteil wurde als gering eingeschätzt (57).

Zusammenfassend stellen die im Rahmen des Nivolumab-Beschlusses angegebenen Patient:innenzahlen keine belastbare Datengrundlage für das vorliegende AWG dar, da für die Teilpopulation, in der sich beide AWG überschneiden, keine validen Angaben gemacht werden konnten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Prognose der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation wird als Basis die in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 vorausberechnete Inzidenz des MIBC bzw. des MIBC für die Jahre 2026 bis 2030 verwendet. Auf diese Ausgangswerte werden jeweils die gleichen Ableitungsschritte und Anteilswerte angewendet wie im vorliegenden Abschnitt für die Herleitung der Zielpopulation im Jahr 2025 (44). Die resultierenden Werte können Tabelle 3-14 entnommen werden. Es wird ein leichter Rückgang der Patient:innenzahlen sowohl in der Grunderkrankung als auch in der Zahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation bis zum Jahr 2030 erwartet.

Tabelle 3-14: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation

Jahre	Inzidenz MIBC	Inzidenz NMIBC	GKV-Patient:innen in der Zielpopulation
2026	17.116	12.690	4.283-5.695
2027	17.018	12.567	4.258-5.661
2028	16.915	12.440	4.232-5.625
2029	16.807	12.310	4.206-5.587
2030	16.695	12.176	4.177-5.548

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (44)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	4.306-5.727

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Entsprechend der Herleitung des Zusatznutzens in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des vorliegenden Dossiers liegt in der Gesamtschau aller betrachteten patientenrelevanten Endpunkte für die Patient:innen mit resezierbarem MIBC ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA benannten zVT vor. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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 zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind den Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Zur Darstellung von Inzidenz und Prävalenz wurden Daten des ZfKD und des RKI verwendet. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde zum einen auf Quellen zurückgegriffen, die öffentlich zugänglichen Statistiken und Berichten der DKG bzw. der AUO und AIO in der DKG entnehmbar sind. Zum anderen wurden weitere Angaben aus dem Studienbericht der NIAGARA-Studie sowie aus Quellen entnommen, die mittels orientierender Recherchen identifiziert werden konnten. Aus der Verwendung dieser Quellen entstehende Unsicherheiten werden in Abschnitt 3.2.4 diskutiert. Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der Versicherten in der GKV wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022: Cancer statistics at a glance, 2022 (version 1.1, 08.02.2024) - World. 2024.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022: Cancer statistics at a glance, 2022 (version 1.1, 08.02.2024) - Germany. 2024.
3. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
4. Stiftung Deutsche Krebshilfe. Blasenkrebs (Harnblasenkarzinom). 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/krebsarten/blasenkrebs-harnblasenkarzinom/>. [Zugriff am: 13.06.2025]
5. Beland FA, Marques MM. IARC Scientific Publications: Aromatic amines and aristolochic acids. In: Baan RA, Stewart BW, Straif K (Hrsg.). Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis. Lyon (FR): © International Agency for Research on Cancer, 2019. For more information contact publications@iarc.fr; 2019.
6. Cumberbatch MGK, Cox A, Teare D, Catto JWF. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncology. 2015;1(9):1282-90.
7. Weistenhöfer W, Golka K, Bolm-Audorff U, Bolt HM, Brüning T, Hallier E, et al. Das beruflich bedingte Harnblasenkarzinom*. ASU Zeitschrift für medizinische Prävention. 2022.
8. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) - Krebsinformationsdienst. Blasenkrebs (Harnblasenkarzinom). Aktualisiert am: 11.06. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/blasenkrebs>. [Zugriff am: 13.06.2025]
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 3.0 – März 2025. AWMF-Registernummer: 032-038OL 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). Onkopedia Leitlinien. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.06.2025]
11. Gaisa NT, Hartmann A, Knüchel-Clarke R. New WHO classification 2022: urinary bladder cancer. Pathologie (Heidelberg, Germany). 2023.
12. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
13. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren. Auditjahr 2023/ Kennzahlenjahr 2022. 2024. Verfügbar unter: [https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%](https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20)

- 20ISBN/Harnblasenzentren/qualitaetsindikatoren_harnblase_2024-A1_240531.pdf&cid=120467. [Zugriff am: 13.06.2025]
14. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(3):244-58.
 15. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efstathiou JA, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *European Urology*. 2024;85(1):17-31.
 16. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes RS, James AC, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). *J Urol*. 2024;212(1):3-10.
 17. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*. 2016;21(6):708-15.
 18. Patil G, Basu A. Emerging perioperative therapeutic approaches in muscle invasive bladder cancer. *Therapeutic Advances in Urology*. 2022;14:1-11.
 19. Ohlmann CH, Kerkmann M, Holtmann L, Gschwend JE, Retz M, de Wit M. Qualitätssicherung zur Therapie des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in Deutschland. *Die Urologie*. 2022;61(12):1351-64.
 20. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol*. 2006;24(3):296-304.
 21. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):255-64.
 22. Cha EK, Sfakianos JP, Sukhu R, Yee AM, Sjoberg DD, Bochner BH. Poor prognosis of bladder cancer patients with occult lymph node metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *BJU Int*. 2018;122(4):627-32.
 23. Kapriniotis K, Tzelves L, Lazarou L, Mitsogianni M, Mitsogiannis I. Circulating Tumour DNA and Its Prognostic Role in Management of Muscle Invasive Bladder Cancer: A Narrative Review of the Literature. *Biomedicines*. 2024;12(4).
 24. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rubben H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol*. 2019;75(4):604-11.
 25. Lerner SP, Tangen C, Svatek RS, Daneshmand S, Pohar KS, Skinner E, et al. Standard or Extended Lymphadenectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1206-16.
 26. Esteban-Villarrubia J, Torres-Jiménez J, Bueno-Bravo C, García-Mondaray R, Subiela JD, Gajate P. Current and Future Landscape of Perioperative Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers*. 2023;15(3):566.
 27. Reike MJ, Reicherz A, Tully KH, Bahlburg H, Maas M, Bach P, et al. An Empirical Survey on the Adaption of Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. *Urol Int*. 2024;108(3):183-9.
 28. Kim KH, Lee HW, Ha HK, Seo HK. Perioperative systemic therapy in muscle invasive bladder cancer: Current standard method, biomarkers and emerging strategies. *Investigative and Clinical Urology*. 2023;64:202-18.

29. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1974-82.
30. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - Lokal fortgeschrittenes, inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2689/2018-10-15_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
31. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4060/2020-09-23_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
32. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6545/2023_03_30_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
33. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7931/2024_08_21_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
34. Fukuda S, Suda K, Hamada A, Tsutani Y. Recent Advances in Perioperative Immunotherapies in Lung Cancer. *Biomolecules*. 2023;13(9).
35. Ramamurthy C, Wheeler KM, Trecarten S, Hassoun Z, Ji N, Lee Y, et al. Perioperative Immune Checkpoint Blockade for Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *J Cancer Immunol (Wilmington)*. 2024;6(1):29-39.
36. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nature medicine*. 2020;26(4):475-84.
37. Roviello G, Catalano M, Santi R, Santoni M, Galli IC, Amorosi A, et al. Neoadjuvant Treatment in Muscle-Invasive Bladder Cancer: From the Beginning to the Latest Developments. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
38. Haugnes HS, Kjaeve H, Bjerkaas E, Hellesnes R, Hjelle L, Larsen M. Real-world data on utilization of neoadjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: impact on surgical complications and oncological efficacy. *Acta Oncol*. 2025;64:13-21.
39. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science*. 2020;367(6477):eaax0182.
40. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer discovery*. 2016;6(12):1382-99.
41. Powles T, Catto JW, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *The New England journal of medicine*. 2024:1-14.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage zu ICD-10 C67 (Harnblase) – Inzidenz/Prävalenz. Letzte Aktualisierung: 05. September

2024. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 17.06.2025]
43. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). Basis: 31. Dezember 2021. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 17.06.2025]
44. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation. 2025.
45. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB. Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe. 2018;24(1):6-13.
46. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2011/2012. 10. Ausgabe. 2015.
47. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. 2017.
48. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019.
49. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021.
50. Strobel K, Dostalova Z, Rückert M, Friese M, Haug F. TherapyMonitor Urothelial Cancer (N)MIBC 2023: Treatment algorithms of non-muscle invasive and muscle invasive urothelial cancer in Germany. 2025.
51. Vlaming M, Kiemeneij L, van der Heijden AG. Survival after radical cystectomy: Progressive versus De novo muscle invasive bladder cancer. Cancer Treat Res Commun. 2020;25:100264.
52. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase III, Randomized, Open Label, Multi Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (NIAGARA) - CSR Section: Tables & Figures. 2024.
53. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juni. 2023.
54. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2024. Stand: 30. Dezember 2024. Verfügbar unter:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 24.06.2025]
55. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. Stand 20. Dezember 2024. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html?nn=208632>. [Zugriff am: 13.06.2025]
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). Vom 20. Oktober

2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
57. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3R: Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. Stand: 29.04.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5687/2022_04_29_Modul3R_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behand- lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behand- lungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Neoadjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab <i>mit</i> Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Durvalumab: <i>21-Tage-Zyklus</i> 1.500 mg Durvalumab wird 1-mal alle 3 Wochen für 4 Zyklen als i.v. Infusion über 60 Min. gegeben	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	4
		Cisplatin^a: <i>21-Tage-Zyklus</i> 70 mg/m ² KOF Cisplatin wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 Min. gegeben	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	4
		Gemcitabin: <i>21-Tage-Zyklus</i> 1.000 mg/m ² KOF Gemcitabin wird 2-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 Min. gegeben	4 Zyklen	2 Tage je Zyklus	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Cisplatin^a: <i>21-Tage-Zyklus</i> 70 mg/m ² KOF Cisplatin wird 1-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 Min. gegeben	4 Zyklen	1 Tag je Zyklus	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Gemcitabin: <i>21-Tage-Zyklus</i> 1.000 mg/m ² KOF Gemcitabin wird 2-mal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 Min. gegeben	4 Zyklen	2 Tage je Zyklus	8
Adjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	<i>28-Tage Zyklus</i> 1.500 mg Durvalumab wird 1-mal alle 4 Wochen als i.v. Infusion über 60 Min. gegeben	1-8 Zyklen ^b	1 Tag je Zyklus	1-8
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Patientenindividuell unterschiedlich			
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	<i>14-Tage-Zyklus (insgesamt 26 Zyklen)</i>			
		240 mg Nivolumab wird 1-mal alle 2 Wochen als i.v. Infusion über 30 Min. gegeben	8-21 Zyklen ^c <i>Im ersten Jahr</i>	1 Tag je Zyklus	8-21
			5-18 Zyklen ^c <i>Im Folgejahr</i>	1 Tag je Zyklus	5-18
		<i>28-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)</i>			
		480 mg Nivolumab wird 1-mal alle 4 Wochen als i.v. Infusion über 60 Min. gegeben	4-11 Zyklen ^c <i>Im ersten Jahr</i>	1 Tag je Zyklus	4-11
			2-9 Zyklen ^c <i>Im Folgejahr</i>	1 Tag je Zyklus	2-9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behand-lungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
a: Alternativ kann Cisplatin auch 2-mal alle 3 Wochen zu je 35 mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte <i>Split-Dose-Regime</i> bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. b: Je nach Dauer zwischen letzter neoadjuvanter Gabe, Zystektomie und postoperativer Regeneration kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab länger als ein Jahr dauern. Gemäß Studienprotokoll der NIAGARA-Studie waren für die Übergangsphase zur Operation 14-45 Tage und für die Regenerationsphase 42-120 Tage vorgesehen (1). Bei kurzen Übergangsphasen kann die Behandlung (4 Zyklen neoadjuvant, 1-8 Zyklen adjuvant) im ersten Jahr abgeschlossen werden, sodass alle Kosten im ersten Jahr anfallen. Eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr ist somit nicht relevant. c: Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab erfolgte gemäß Studienprotokoll der CheckMate-274-Studie maximal 12 Monate in 14- oder 28-Tage-Zyklen. Aufgrund der Übergangszeit nach neoadjuvanter Therapie (letzte Gabe in Woche 11), Operationszeitpunkt (1-70 Tage später) und Regenerationsphase (1-120 Tage), fallen je nach Start von Woche 11 bis 38 im ersten Jahr 8-21 Gaben (14-tägig) bzw. 4-11 Gaben (28-tägig) an. Die verbleibenden 5-18 (14-tägig) bzw. 2-9 (28-tägig) Gaben entfallen auf das Folgejahr. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 3)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus für die Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin erfolgen in Anlehnung an die klinische Praxis und die Darstellung in vorherigen Verfahren im AWG (4). Gemcitabin wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Um der Versorgungsrealität gerecht zu werden, wird die Zykluslänge auf 21 Tage begrenzt sowie die Anzahl an Therapietagen auf zwei reduziert. Je Gabe werden 1.000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht (5). Cisplatin wird an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Die Zykluslänge wird auf 21 Tage begrenzt, um der Versorgungsrealität gerecht zu werden. Je Gabe werden 70 mg/m² KOF verabreicht. Pro Zyklus gibt es eine Behandlung mit Cisplatin (6). Alternativ kann Cisplatin auch zweimal alle drei Wochen zu je 35 mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte *Split-Dose-Regime* bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. Diese Darstellung entspricht der Dosierung in der NIAGARA-Studie.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab entsprechen der Fachinformation (7). Nivolumab wird entweder an Tag 1 eines 14-tägigen Zyklus oder an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht. Die Gaben pro Zyklus sind entsprechend 240 mg oder 480 mg.

Für die Behandlungsmodalitäten des zu bewertenden Arzneimittels (Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von Durvalumab als Monotherapie) wird auf das Studienprotokoll der NIAGARA-Studie zurückgegriffen und zusätzlich die Angaben der Fachinformation herangezogen (1, 8). In der neoadjuvanten Phase wird Durvalumab an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. In der adjuvanten Phase wird Durvalumab an Tag 1

eines 28-tägigen Zyklus verabreicht. Je Gabe werden 1.500 mg verabreicht. Die Angaben zum Behandlungsmodus für die Kombinationstherapie von Cisplatin und Gemcitabin erfolgt in Anlehnung an die klinische Praxis und wie oben beschrieben.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) (8).

Neoadjuvante Phase

Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Die empfohlene Dosis von Durvalumab in der Neoadjuvanz beträgt 1.500 mg, die an Tag 1 alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) für insgesamt vier Zyklen als intravenöse (i.v.) Infusion über 60 Minuten gegeben wird (8). Gemäß Studienprotokoll wird Cisplatin in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin mit einer Dosis von 70 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht. Alternativ kann Cisplatin auch zweimal alle drei Wochen zu je 35 mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte *Split-Dose*-Regime bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. Die Dosis von Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² KOF und wird an Tag 1 und Tag 8 alle drei Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten verabreicht.

Adjuvante Phase

Durvalumab Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Durvalumab in der Adjuvanz beträgt 1.500 mg, die als i.v. Infusion über 60 Minuten verabreicht wird. Im Gegensatz zur Neoadjuvanz erfolgt die Gabe hier als Monotherapie alle vier Wochen (28-Tage-Zyklus) für bis zu acht Zyklen (9).

In Abhängigkeit von der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz, dem Zeitpunkt der Zystektomie und der Dauer der postoperativen Regenerationsphase vor Beginn der adjuvanten Behandlung kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab die Behandlungsdauer von einem Jahr überschreiten. Die Übergangsfrist bis zur Operation in der NIAGARA -Studie betrug 14-56 Tage. Die Dauer der Regenerationsphase beträgt 42-120 Tage (1). Im Fall von kurzen Übergangsphasen kann die adjuvante Behandlung mit Durvalumab (1-8 Zyklen) vollständig im ersten Therapiejahr abgeschlossen werden. Folglich fallen die minimalen Kosten (bei einem Zyklus adjuvant) sowie die maximalen Kosten (bei 8 Zyklen adjuvant) der perioperativen Behandlung im ersten Jahr an. Eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr ist somit nicht relevant (siehe Abbildung 6).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Neoadjuvante Phase******Gemcitabin-Cisplatin Kombination***

Die Gabe von Cisplatin und Gemcitabin erfolgt analog zur Gabe bei Kombination mit Durvalumab. Gemäß Studienprotokoll wird Cisplatin mit einer Dosis von 70 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen gegeben. Die Dosis von Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² KOF und wird an Tag 1 und Tag 8 alle drei Wochen als i.v. Infusion über 30 Minuten verabreicht.

Adjuvante Phase

Die Patient:innen werden in der adjuvanten Phase kontinuierlich beobachtet, aufgrund dessen der Behandlungsmodus als patientenindividuell unterschiedlich angesehen wird.

Patient:innen mit resezierbarem MIBC mit Tumorzell-PD L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion können alternativ in der adjuvanten Phase Nivolumab erhalten.

Die empfohlene Dosis von Nivolumab in der Adjuvanz beträgt entweder 240 mg, die als i.v. Infusion über 30 Minuten verabreicht wird oder 480 mg, die als i.v. Infusion über 60 Minuten verabreicht wird. Die Behandlung mit Nivolumab erfolgt über maximal zwölf Monate in entweder einem 14-Tage-Zyklus oder einem 28-Tage-Zyklus (7). Auf Grund der neoadjuvanten Behandlung und den Übergangszeiten zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz, dem Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativen Regenerationsphase vor Beginn der adjuvanten Behandlung, erfolgt nur ein Teil der adjuvanten Behandlung mit Nivolumab im ersten Behandlungsjahr. Die letzte Gabe in der neoadjuvanten Behandlung erfolgt in Woche 11. Die Übergangsfrist bis zur Operation in der CheckMate-274-Studie betrug gemäß Studienprotokoll 1-70 Tage. Die Dauer der Regenerationsphase beträgt 1-120 Tage (2, 3, 7). Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Nivolumab frühestens in Woche 11 eines Behandlungsjahrs und spätestens in Woche 38 beginnt. Folglich fallen 8-21 (14-Tage-Zyklus) bzw. 4-11 (28-Tage-Zyklus) adjuvante Gaben in das erste Behandlungsjahr sowie 5-18 (14-Tage-Zyklus) bzw. 2-9 (28-Tage-Zyklus) Gaben auf das Folgejahr (2) (siehe Abbildung 6).

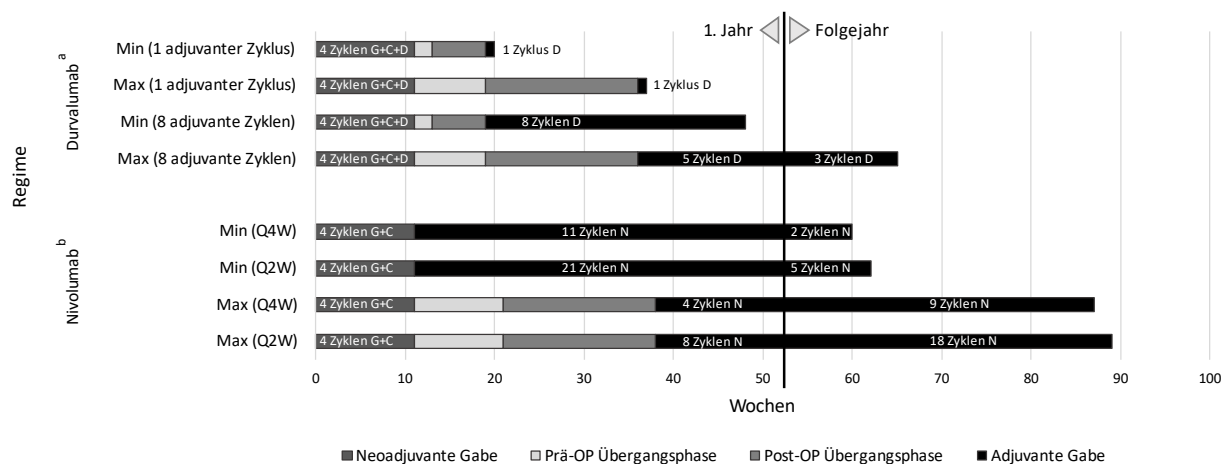


Abbildung 6: Minimale und Maximale Therapiedauer (Wochen) in der perioperativen Behandlung.

Dargestellt ist die Zeit in Wochen von der ersten Gabe bis zur letzten Gabe.

a: Je nach Dauer zwischen letzter neoadjuvanter Gabe, Zystektomie und postoperativer Regeneration kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab länger als ein Jahr dauern. Gemäß Studienprotokoll der NIAGARA-Studie waren für die Übergangsphase zur Operation 14-45 Tage und für die Regenerationsphase 42-120 Tage vorgesehen (1). Bei kurzen Übergangsphasen kann die Behandlung (4 Zyklen neoadjuvant, 1-8 Zyklen adjuvant) im ersten Jahr abgeschlossen werden, sodass alle Kosten im ersten Jahr anfallen. Eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr ist somit nicht relevant.

b: Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab erfolgte gemäß Studienprotokoll der CheckMate-274-Studie maximal 12 Monate in 14- oder 28-Tage-Zyklen. Aufgrund der Übergangszeit nach neoadjuvanter Therapie (letzte Gabe in Woche 11), Operationszeitpunkt (1-70 Tage später) und Regenerationsphase (1-120 Tage), fallen je nach Start von Woche 11 bis 38 im ersten Jahr 8-21 Gaben (14-tägig) bzw. 4-11 Gaben (28-tägig) an. Die verbleibenden 5-18 (14-tägig) bzw. 2-9 (28-tägig) Gaben entfallen auf das Folgejahr.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (2, 3, 7, 8)

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 (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf

infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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)
Neoadjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab <i>mit</i> Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	4	Durvalumab: 1.500 mg 3 x 500 mg	4 Zyklen x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 12 DFL à 500 mg Jahresverbrauch: 6.000 mg
			Cisplatin^a: 70 mg/m ² KOF (133,7 mg) 150 mg: 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4 Zyklen x (1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg) Gesamtverbrauch: 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 600 mg
			Gemcitabin: 1.000 mg/m ² KOF (1.910 mg) 2.000 mg: 2 x 1.000 mg	4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 2 DFL à 1000 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 16.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	4	Cisplatin^a: 70 mg/m ² KOF (133,7 mg) 150 mg: 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4 Zyklen x (1 DFL à 50 mg + 1 DFL à 100 mg) Gesamtverbrauch: 4 DFL à 50 mg + 4 DFL à 100 mg Jahresverbrauch: 600 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)
			Gemcitabin: 1.000 mg/m ² KOF (1.910 mg) 2.000 mg: 2 x 1.000 mg	4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 2 DFL à 1000 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 1.000 mg Jahresverbrauch: 16.000 mg
Adjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	1-8 ^b	Durvalumab: 1.500 mg 3 x 500 mg	1 Zyklus x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 3 DFL à 500 mg 8 Zyklen x 3 DFL à 500 mg Gesamtverbrauch: 24 DFL à 500 mg Jahresverbrauch: 1.500 mg-12.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Patientenindividuell unterschiedlich		
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥1% und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	<i>14-Tage-Zyklus (insgesamt 26 Zyklen)</i>		
		8-21 Zyklen ^c <i>Im ersten Jahr</i>	Nivolumab: 240 mg 2 x 120 mg	8 Zyklen x 2 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 120 mg 21 Zyklen x 2 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 42 DFL à 120 mg Jahresverbrauch: 1.920 mg-5.040 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)
		5-18 Zyklen° <i>Im Folgejahr</i>	Nivolumab: 240 mg 2 x 120 mg	5 Zyklen x 2 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 10 DFL à 120 mg 18 Zyklen x 2 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 36 DFL à 120 mg Jahresverbrauch: 1.200 mg-4.320 mg
		28-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)		
		4-11 Zyklen° <i>Im ersten Jahr</i>	Nivolumab: 480 mg 4 x 120 mg	4 Zyklen x 4 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 16 DFL à 120 mg 11 Zyklen x 4 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 44 DFL à 120 mg Jahresverbrauch: 1.920 mg-5.280 mg
		2-9 Zyklen° <i>Im Folgejahr</i>	Nivolumab: 480 mg 4 x 120 mg	2 Zyklen x 4 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 8 DFL à 120 mg 9 Zyklen x 4 DFL à 120 mg Gesamtverbrauch: 36 DFL à 120 mg Jahresverbrauch: 960 mg-4.320 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)
a: Alternativ kann Cisplatin auch 2-mal alle 3 Wochen zu je 35 mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte <i>Split-Dose</i>-Regime bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. b: Je nach Dauer zwischen letzter neoadjuvanter Gabe, Zystektomie und postoperativer Regeneration kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab länger als ein Jahr dauern. Gemäß Studienprotokoll der NIAGARA-Studie waren für die Übergangsphase zur Operation 14-45 Tage und für die Regenerationsphase 42-120 Tage vorgesehen (1). Bei kurzen Übergangsphasen kann die Behandlung (4 Zyklen neoadjuvant, 1-8 Zyklen adjuvant) im ersten Jahr abgeschlossen werden, sodass alle Kosten im ersten Jahr anfallen. Eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr ist somit nicht relevant. c: Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab erfolgte gemäß Studienprotokoll der CheckMate-274-Studie maximal 12 Monate in 14- oder 28-Tage-Zyklen. Aufgrund der Übergangszeit nach neoadjuvanter Therapie (letzte Gabe in Woche 11), Operationszeitpunkt (1-70 Tage später) und Regenerationsphase (1-120 Tage), fallen je nach Start von Woche 11 bis 38 im ersten Jahr 8-21 Gaben (14-tägig) bzw. 4-11 Gaben (28-tägig) an. Die verbleibenden 5-18 (14-tägig) bzw. 2-9 (28-tägig) Gaben entfallen auf das Folgejahr. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren auf den Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel sowie auf den Angaben in den deutschen Leitlinien (10).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der KOF auf Basis der Formel von Du Bois (1989) (11).

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Laut Mikrozensus 2021 liegt die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Person in Deutschland bei 172,5 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird von 77,7 kg ausgegangen (12). Entsprechend ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer, mit der sich der Jahresverbrauch ermitteln lässt.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Cisplatin und Gemcitabin erfolgt die Berechnung der pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mithilfe der ermittelten durchschnittlichen KOF (1,91 m²). Anschließend werden die auf Grundlage der berechneten Dosen passenden Packungsgrößen unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs ermittelt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklus) pro Jahr multipliziert.

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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 (zum Beispiel 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Durvalumab (Imfinzi®)	2.105,19 €; 500 mg	1.986,48 € (2.105,19 € - 116,94 € ^a - 1,77 € ^b)
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin (Hexal)	44,09 €; 50 mg	40,76 € (44,09 € - 1,56 € ^a - 1,77 € ^b)
Cisplatin (Hexal)	76,86 €; 100 mg	71,98 € (76,86 € - 3,11 € ^a - 1,77 € ^b)
Gemcitabin (AqVida)	102,35 €; 1.000 mg	89,96 € (102,35 € - 10,62 € ^a - 1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nivolumab (Opdivo)	1.546,96 €, 120 mg	1.460,14 € (1.546,96 € - 85,05 € ^a - 1,77 € ^b)
a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

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

Die Angaben in Tabelle 3-18 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. Mai 2025 dar. Sofern mehrere Alternativen von verschiedenen Herstellern zur Verfügung stehen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis pro Milligramm verwendet.

Zur Ermittlung der Kosten wurden der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V Abs. 1 auf den Apothekenabgabepreis zum Abzug gebracht.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Neoadjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4 Zyklen: 4
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	1	4 Zyklen: 4
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin ^a	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4 Zyklen: 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	1	4 Zyklen: 4
		Prä-/ Begleitmedikation		
		Hydratation: 3 – 4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung	1	4 Zyklen: 4
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g/Tag einer 10 %igen Mannitollösung	1	4 Zyklen: 4
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	4 Zyklen: 8
		Infusion, Dauer mind. 10 Min. (EBM-Ziffer 02100)	2	4 Zyklen: 8
Adjuvante Phase				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	1-8 Zyklen ^b : 1 Zyklus: 1 8 Zyklen: 8
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	1	1-8 Zyklen ^b : 1 Zyklus: 1 8 Zyklen: 8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	<i>14-Tage-Zyklus (insgesamt 26 Zyklen)</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	8-21 Zyklen ^c : 8 Zyklen: 8 21 Zyklen: 21 <i>Im ersten Jahr</i> 5-18 Zyklen ^c : 5 Zyklen: 5 18 Zyklen: 18 <i>Im Folgejahr</i>
		Infusion, Dauer mind. 10 Min. (EBM-Ziffer 02100)	1	8-21 Zyklen ^c : 8 Zyklen: 8 21 Zyklen: 21 <i>Im ersten Jahr</i> 5-18 Zyklen ^c : 5 Zyklen: 5 18 Zyklen: 18 <i>Im Folgejahr</i>
		<i>28-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)</i>		
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	4-11 Zyklen ^c : 4 Zyklen: 4 11 Zyklen: 11 <i>Im ersten Jahr</i> 2-9 Zyklen ^c : 2 Zyklen: 2 9 Zyklen: 9 <i>Im Folgejahr</i>
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	1	4-11 Zyklen ^c : 4 Zyklen: 4 11 Zyklen: 11 <i>Im ersten Jahr</i> 2-9 Zyklen ^c : 2 Zyklen: 2 9 Zyklen: 9 <i>Im Folgejahr</i>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
a: Alternativ kann Cisplatin auch 2-mal alle 3 Wochen zu je 35 mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte <i>Split-Dose</i>-Regime bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten b: Je nach Dauer zwischen letzter neoadjuvanter Gabe, Zystektomie und postoperativer Regeneration kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab länger als ein Jahr dauern. Gemäß Studienprotokoll der NIAGARA-Studie waren für die Übergangsphase zur Operation 14-45 Tage und für die Regenerationsphase 42-120 Tage vorgesehen (1). Bei kurzen Übergangsphasen kann die Behandlung (4 Zyklen neoadjuvant, 1-8 Zyklen adjuvant) im ersten Jahr abgeschlossen werden, sodass alle Kosten im ersten Jahr anfallen. Eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr ist somit nicht relevant. c: Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab erfolgte gemäß Studienprotokoll der CheckMate-274-Studie maximal 12 Monate in 14- oder 28-Tage-Zyklen. Aufgrund der Übergangszeit nach neoadjuvanter Therapie (letzte Gabe in Woche 11), Operationszeitpunkt (1-70 Tage später) und Regenerationsphase (1-120 Tage), fallen je nach Start von Woche 11 bis 38 im ersten Jahr 8-21 Gaben (14-tägig) bzw. 4-11 Gaben (28-tägig) an. Die verbleibenden 5-18 (14-tägig) bzw. 2-9 (28-tägig) Gaben entfallen auf das Folgejahr. Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Werten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT entsprechend der Fachinformation bei spezifischen Ereignissen regelhaft Unterschiede bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Daher werden die ärztlichen Behandlungskosten, ärztlichen Honorarleistungen, anfallenden Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) nicht in die Kostenberechnung aufgenommen.

Gemäß Hilfstaxe werden für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung bei jeder Verabreichung Kosten von 100 € berechnet (13). Entsprechend den Fachinformationen werden sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT als i.v. Infusion verabreicht, sodass bei beiden Arzneimitteln Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen (5, 6, 8).

Begründung zu den einzelnen Leistungen

Cisplatin

Prä- und Posthydratation

Gemäß Fachinformation ist vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Hydratation zu sorgen. Vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit 100 bis

200 ml/Stunde einer Natriumchloridlösung 0,9% über einen Zeitraum von 2-12 Stunden durchzuführen, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist (6). Nach der Anwendung von Cisplatin soll eine weitere Infusion von 2 Litern über einen Zeitraum von 6-12 Stunden erfolgen. Folglich sollen mindestens 3 Liter und maximal 4,4 Liter infundiert werden.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol

Sofern die zu verabreichende Dosis von Cisplatin über 60 mg/m² KOF liegt oder die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegt, soll gemäß Fachinformation eine forcierte Diurese veranlasst werden (6). Dies geschieht durch die i.v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung (375 ml einer 10% Mannitollösung).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Min. (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
<i>Cisplatin Prä- und Begleitmedikationen</i>	
Hydratation: 3-4,4 L pro Tag isotonische Kochsalzlösung (B. Braun Melsungen)	13,23 €-22,05 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 g einer 10%igen Mannitollösung (Serag Wiessner)	9,60 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle 3-20 beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2025), dem Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand 02. Quartal 2025) sowie auf der Hilfstaxe Anlage 3 und dem Beschluss zur Hilfstaxe des G-BA (13, 14).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Neoadjuvante Phase			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Durvalumab mit Cisplatin ^a + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	4 Zyklen: 81,80 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	4 Zyklen: 81,80 €
		Hydratation: 3-4,4 L pro Tag pro Tag isotonische Kochsalzlösung	4 Zyklen: 52,91 €-88,18 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 mg einer 10%igen Mannitollösung	4 Zyklen: 38,40 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4 Zyklen: 800,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Min. (EBM-Ziffer 02100)	4 Zyklen: 66,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4 Zyklen: 1.921,31 €-1.956,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin ^a + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4 Zyklen: 400,00 €
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	4 Zyklen: 81,80 €
		Hydratation: 3-4,4 L pro Tag pro Tag isotonische Kochsalzlösung	4 Zyklen: 52,91 €-88,18 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 37,5 mg einer 10%igen Mannitollösung	4 Zyklen: 38,40 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4 Zyklen: 800,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Min. (EBM-Ziffer 02100)	4 Zyklen: 66,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4 Zyklen: 1.439,51 €-1.474,78 €
Adjuvante Phase			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1-8 Zyklen ^b : 1 Zyklus: 100 € ^b 8 Zyklen: 800 € ^b
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	1-8 Zyklen ^b : 1 Zyklus: 20,45 € 8 Zyklen: 163,60 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1-8 Zyklen ^b : 1 Zyklus: 120,45 € 8 Zyklen: 963,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Patientenindividuell unterschiedlich	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	<i>14-Tage-Zyklus (insgesamt 26 Zyklen)</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	8-21 Zyklen ^c : 8 Zyklen: 800 € 21 Zyklen: 2.100 € <i>Im ersten Jahr</i> 5-18 Zyklen ^c : 5 Zyklen: 500 € 18 Zyklen: 1.800 € <i>Im Folgejahr</i>
		Infusion, Dauer mind. 10 Min. (EBM-Ziffer 02100)	8-21 Zyklen ^c : 8 Zyklen: 66,40 € 21 Zyklen: 174,30 € <i>Im ersten Jahr</i> 5-18 Zyklen ^c : 5 Zyklen: 41,50 € 18 Zyklen: 149,40 € <i>Im Folgejahr</i>
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	8-21 Zyklen^c: 8 Zyklen: 866,40 € € 21 Zyklen: 2.274,30 € <i>Im ersten Jahr</i> 5-18 Zyklen^c: 5 Zyklen: 541,50 € 18 Zyklen: 1.949,40 € <i>Im Folgejahr</i>
		<i>28-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)</i>	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	4-11 Zyklen ^c : 4 Zyklen: 400 € 11 Zyklen: 1.100 € <i>Im ersten Jahr</i> 2-9 Zyklen ^c : 2 Zyklen: 200 € 9 Zyklen: 900 € <i>Im Folgejahr</i>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mind. 60 Min. (EBM-Ziffer 02101)	4-11 Zyklen ^c : 4 Zyklen: 81,80 € 11 Zyklen: 224,95 € <i>Im ersten Jahr</i> 2-9 Zyklen ^c : 2 Zyklen: 40,90 € 9 Zyklen: 184,05 € <i>Im Folgejahr</i>
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4-11 Zyklen^c: 4 Zyklen: 481,80 € 11 Zyklen: 1.324,95 € <i>Im ersten Jahr</i> 2-9 Zyklen^c: 2 Zyklen: 240,90 € 9 Zyklen: 1.084,05 € <i>Im Folgejahr</i>
a: Alternativ kann Cisplatin auch 2-mal alle 3 Wochen zu je 35 mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte <i>Split-Dose</i>-Regime bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. b: Je nach Dauer zwischen letzter neoadjuvanter Gabe, Zystektomie und postoperativer Regeneration kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab länger als ein Jahr dauern. Gemäß Studienprotokoll der NIAGARA-Studie waren für die Übergangsphase zur Operation 14-45 Tage und für die Regenerationsphase 42-120 Tage vorgesehen (1). Bei kurzen Übergangsphasen kann die Behandlung (4 Zyklen neoadjuvant, 1-8 Zyklen adjuvant) im ersten Jahr abgeschlossen werden, sodass alle Kosten im ersten Jahr anfallen. Eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr ist somit nicht relevant. c: Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab erfolgte gemäß Studienprotokoll der CheckMate-274-Studie maximal 12 Monate in 14- oder 28-Tage-Zyklen. Aufgrund der Übergangszeit nach neoadjuvanter Therapie (letzte Gabe in Woche 11), Operationszeitpunkt (1-70 Tage später) und Regenerationsphase (1-120 Tage), fallen je nach Start von Woche 11 bis 38 im ersten Jahr 8-21 Gaben (14-tägig) bzw. 4-11 Gaben (28-tägig) an. Die verbleibenden 5-18 (14-tägig) bzw. 2-9 (28-tägig) Gaben entfallen auf das Folgejahr. Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Werten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 3)			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-19 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-20 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	
Neoadjuvante Phase						
Zu bewertendes Arzneimittel						
Durvalumab <i>mit</i> Cisplatin ^a + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	25.728,08 €	321,31 € – 356,58 €	1.600,00 €	27.649,39 € – 27.684,66 €	
		4 Zyklen Durvalumab: 23.837,76 € Cisplatin: 450,96 € Gemcitabin: 1.439,36 €	4 Zyklen Durvalumab: 81,80 € Cisplatin: 173,11 € – 208,38 € Gemcitabin: 66,40 €	4 Zyklen Durvalumab: 400,00 € Cisplatin: 400,00 € Gemcitabin: 800,00 €	4 Zyklen Durvalumab: 24.319,56 € Cisplatin: 1.024,07 € – 1.059,34 € Gemcitabin: 2.305,76 €	
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten				27.649,39 € – 27.684,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin ^a + Gemcitabin	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	1.890,32 € 4 Zyklen Cisplatin: 450,96 €	239,51 € – 274,78 € 4 Zyklen Cisplatin: 173,11 € – 208,38 €	239,51 € – 274,78 € 4 Zyklen Cisplatin: 400,00 €	3.329,83 € – 3.365,10 € 4 Zyklen Cisplatin: 1.024,07 € – 1.059,34 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
		Gemcitabin: 1.439,36 €	Gemcitabin: 66,40 €	Gemcitabin: 800,00 €	Gemcitabin: 2.305,76 €
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten			3.329,83 € – 3.365,10 €
Adjuvante Phase					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	1-8 Zyklen ^b : 5.959,44 € – 47.675,52 €	1-8 Zyklen ^b : 20,45 € – 163,60 €	1-8 Zyklen ^b : 100,00 € – 800,00 €	1-8 Zyklen ^b : 6.079,89 € – 48.639,12 €
		1 Zyklus Durvalumab: 5.959,44 €	1 Zyklus Durvalumab: 20,45 €	1 Zyklus Durvalumab: 100 €	1 Zyklus Durvalumab: 6.079,89 €
		8 Zyklen Durvalumab: 47.675,52 €	8 Zyklen Durvalumab: 163,60 €	8 Zyklen Durvalumab: 800 €	8 Zyklen Durvalumab: 48.639,12 €
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten ^b			6.079,89 € – 48.639,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Patientenindividuell unterschiedlich			
Nivolumab	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC mit Tumorzell- PD-L1- Expression ≥1% und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	14-Tage-Zyklus (insgesamt 26 Zyklen)			
		Im ersten Jahr			
		8-21 Zyklen ^c : 23.362,24 € – 61.325,88 €	8-21 Zyklen ^c : 66,40 € – 174,30 €	8-21 Zyklen ^c : 800,00 € – 2.100,00 €	8-21 Zyklen ^c : 24.228,64 € – 63.600,18 €
		8 Zyklen Nivolumab: 23.362,24 €	8 Zyklen Nivolumab: 66,40 €	8 Zyklen Nivolumab: 800,00 €	8 Zyklen Nivolumab: 24.228,64 €
		21 Zyklen Nivolumab: 61.325,88 €	21 Zyklen Nivolumab: 174,30 €	21 Zyklen Nivolumab: 2.100,00 €	21 Zyklen Nivolumab: 63.600,18 €
Im Folgejahr					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstage) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
		5-18 Zyklen^c: 14.601,40 € – 52.565,04 €	5-18 Zyklen^c: 41,50 € – 149,40 €	5-18 Zyklen^c: 500,00 € – 1.800,00 €	5-18 Zyklen^c: 15.142,90 € – 54.514,44 €
		5 Zyklen Nivolumab: 14.601,40 €	5 Zyklen Nivolumab: 41,50 €	5 Zyklen Nivolumab: 500,00 €	5 Zyklen Nivolumab: 15.142,90 €
		18 Zyklen Nivolumab: 52.565,04 €	18 Zyklen Nivolumab: 149,40 €	18 Zyklen Nivolumab: 1.800,00 €	18 Zyklen Nivolumab: 54.514,44 €
		<i>28-Tage-Zyklus (insgesamt 13 Zyklen)</i>			
		<i>Im ersten Jahr</i>			
		4-11 Zyklen^c: 23.362,24 € – 64.246,16 €	4-11 Zyklen^c: 81,80 € – 224,95 €	4-11 Zyklen^c: 400,00 € – 1.100,00 €	4-11 Zyklen^c: 23.844,04 € – 65.571,11 €
		4 Zyklen Nivolumab: 23.362,24 €	4 Zyklen Nivolumab: 81,80 €	4 Zyklen Nivolumab: 400,00 €	4 Zyklen Nivolumab: 23.844,04 €
		11 Zyklen ^c Nivolumab: 64.246,16 €	11 Zyklen ^c Nivolumab: 224,95 €	11 Zyklen ^c Nivolumab: 1.100,00 €	11 Zyklen ^c Nivolumab: 65.571,11 €
		<i>Im Folgejahr</i>			
		2-9 Zyklen^c: 11.681,12 € – 52.565,04 €	2-9 Zyklen^c: 40,90 € – 184,05 €	2-9 Zyklen^c: 200,00 € – 900,00 €	2-9 Zyklen^c: 11.922,02 € – 53.649,09 €
		2 Zyklen Nivolumab: 11.681,12 €	2 Zyklen Nivolumab: 40,90 €	2 Zyklen Nivolumab: 200,00 €	2 Zyklen Nivolumab: 11.922,02 €
		9 Zyklen Nivolumab: 52.565,04 €	9 Zyklen Nivolumab: 184,05 €	9 Zyklen Nivolumab: 900,00 €	9 Zyklen Nivolumab: 53.649,09 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
		Zusammenfassung Jahrestherapiekosten			23.844,04 € – 65.571,11 € <i>Im ersten Jahr</i> 11.922,02 € – 54.514,44 € <i>Im Folgejahr</i>
Zusammenfassung Perioperative Therapie					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin (neoadjuvant) Durvalumab (adjuvant)	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Zusammenfassung Jahrestherapiekosten			33.729,28 € – 76.323,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin + Gemcitabin (neoadjuvant) Beobachtendes Abwarten (adjuvant)	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC	Patientenindividuell unterschiedlich			
Cisplatin + Gemcitabin (neoadjuvant) Nivolumab (adjuvant)	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC mit Tumorzell- PD-L1- Expression ≥1% und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion	Zusammenfassung Jahrestherapiekosten			27.173,87 € – 68.936,21 <i>Im ersten Jahr</i> 11.922,02 € – 54.514,44 € <i>Im Folgejahr</i>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
a: Alternativ kann Cisplatin auch 2-mal alle 3 Wochen zu je 35 mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte <i>Split-Dose</i>-Regime bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. b: Je nach Dauer zwischen letzter neoadjuvanter Gabe, Zystektomie und postoperativer Regeneration kann die perioperative Behandlung mit Durvalumab länger als ein Jahr dauern. Gemäß Studienprotokoll der NIAGARA-Studie waren für die Übergangsphase zur Operation 14-45 Tage und für die Regenerationsphase 42-120 Tage vorgesehen (1). Bei kurzen Übergangsphasen kann die Behandlung (4 Zyklen neoadjuvant, 1-8 Zyklen adjuvant) im ersten Jahr abgeschlossen werden, sodass alle Kosten im ersten Jahr anfallen. Eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr ist somit nicht relevant. c: Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab erfolgte gemäß Studienprotokoll der CheckMate-274-Studie maximal 12 Monate in 14- oder 28-Tage-Zyklen. Aufgrund der Übergangszeit nach neoadjuvanter Therapie (letzte Gabe in Woche 11), Operationszeitpunkt (1-70 Tage später) und Regenerationsphase (1-120 Tage), fallen je nach Start von Woche 11 bis 38 im ersten Jahr 8-21 Gaben (14-tägig) bzw. 4-11 Gaben (28-tägig) an. Die verbleibenden 5-18 (14-tägig) bzw. 2-9 (28-tägig) Gaben entfallen auf das Folgejahr. Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Werten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 3)					

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der Neoadjuvanz gefolgt von Durvalumab als adjuvante Monotherapie steht eine neue perioperative Therapieoption für die kurativ behandelbaren Stadien des MIBC zur Verfügung. Durch die Hinzunahme von Immuntherapeutika zur reinen Chemotherapie in der Neoadjuvanz besteht die Aussicht auf eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation. Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Durvalumab sind zielgerichtete Therapien, die eine Reduktion der Rezidivraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit erwirken können. Durch die perioperative Gabe können insgesamt Rezidive verhindert werden, zusätzlich erhöht die neoadjuvante Gabe die Chance auf eine pathologische Komplettremission, die mit einem verbesserten Langzeitüberleben vergesellschaftet ist. In der adjuvanten Situation gibt es aktuell keine Behandlungsmöglichkeit, die unabhängig vom PD-L1-Status der Patient:innen ist. Durvalumab bietet somit für eine breite Patientengruppe erstmalig die Möglichkeit, eine adjuvante Therapie zu erhalten und damit die Chance auf eine langfristige Heilung zu erhöhen. Mit Durvalumab konnte in der Zulassungsstudie NIAGARA zum ersten Mal in einer perioperativen Behandlung des MIBC eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard erreicht werden. Die Zugabe von Durvalumab zur NAC beeinträchtigte dabei weder die Häufigkeit der Durchführung der radikalen Zystektomie noch die Zeit bis zu deren Durchführung. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die Kombination aus Immun- und Chemotherapie das Behandlungsergebnis bei gleichzeitig gut handhabbarem Verträglichkeitsprofil und einer trotz der zusätzlichen Hinzugabe von Durvalumab gleichbleibenden Lebensqualität. Mit Hinblick auf die deutsche Therapielandschaft kann das NIAGARA-Regime somit durch einen gesteigerten klinischen Nutzen dazu beitragen, die Akzeptanz für systemische Therapien weiter zu steigern.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist derzeit noch nicht möglich. Es ist zu berücksichtigen, dass von den Patient:innen, die für die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der Neoadjuvanz, gefolgt von Durvalumab Monotherapie in der Adjuvanz in Frage kommen, ein beträchtlicher Teil aufgrund von z. B. Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder individuellen Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Weitere Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Durvalumab haben können, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat [Ph.Eur.], Polysorbat 80 [E 433] und Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert (8).

Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patient:innen aufgrund dieser Einschränkung nicht für eine perioperative Therapie mit Durvalumab geeignet ist. Die Nichteignung für eine Cisplatin-haltige NAC wurde bei der Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation rechnerisch berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Dreh- und Angelpunkt des vorliegenden perioperativen Therapiekonzepts ist die Operation in Form einer radikalen Zystektomie, bei der es sich um einen schweren operativen Eingriff handelt, der das Leben der Betroffenen stark verändert und ihre Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen kann. Erfahrungsgemäß ist das Risiko eines Therapieabbruchs nach der Zystektomie besonders hoch; auch liegt die postoperative, operations-bedingte Mortalität trotz aller Bemühungen um optimale Nachsorge durchschnittlich bei etwa 4% (15). Konkrete Zahlen zur zukünftigen Entwicklung der Abbruchraten im AWG lassen sich allerdings nicht nennen.

Nebenwirkungen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der neoadjuvanten Therapie führten, ereigneten sich bei 14,9% der Patient:innen im Durvalumab-Arm und 15,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm. Von den 383 Patient:innen, die eine adjuvante Therapie mit Durvalumab begannen, brachen 30 (7,8%) aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig ab (16).

Patientenpräferenzen

Es besteht die Möglichkeit, dass sich Patient:innen nach einer Beratung mit ihren behandelnden Onkolog:innen oder aufgrund persönlicher Präferenz (Entscheidung gegen eine Immuntherapie oder eine regelmäßige Infusionsgabe) gegen eine Behandlung mit Durvalumab entscheiden. Es ist anzunehmen, dass nur wenige Patient:innen die Behandlung mit Durvalumab aufgrund individueller Entscheidungen ablehnen. Aus Erhebungen an behandelnden Zentren im deutschsprachigen Raum ist ersichtlich, dass individuelle Präferenzen einen großen Anteil an der derzeit immer noch sehr häufigen Entscheidung gegen eine NAC vor der Resektion haben (17). Es wird allerdings davon ausgegangen, dass das Hinzufügen von Durvalumab zur Cisplatin-haltigen Chemotherapie in der Neoadjuvanz künftig zu einer Steigerung der Akzeptanz beitragen wird.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es wird davon ausgegangen, dass der überwiegende Teil der Patient:innen stationär versorgt werden wird.

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.

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes kann auf Basis der beschriebenen verschiedenen Faktoren derzeit keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile abgegeben werden. Infolgedessen kann deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht ermittelt werden.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Die Informationen in Abschnitt 3.3 wurden der entsprechenden Fachinformation von Durvalumab und den Fachinformationen von Gemcitabin und Cisplatin sowie öffentlichen Quellen entnommen. Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung und der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern stammen aus Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (13). Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog entnommen (18). Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version Mai 2025).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Clinical Study Protocol: A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (NIAGARA). 2024.
2. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung zur Herleitung der Jahrestherapiekosten. 2025.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 24.06.2025]
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3R: Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. Stand: 29.04.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5687/2022_04_29_Modul3R_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
5. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Dezember. 2018.
6. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juni. 2023.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Mai 2025.
8. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
9. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase III, Randomized, Open Label, Multi Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (NIAGARA). 2024.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 3.0 – März 2025. AWMF-Registernummer: 032-038OL 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]
11. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
12. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021) 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>. [Zugriff am: 13.06.2025]

13. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_35_EV.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.05.2025]
15. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren. Auditjahr 2023/ Kennzahlenjahr 2022. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Harnblasenzentren/qualitaetsindikatoren_harnblase_2024-A1_240531.pdf&cid=120467. [Zugriff am: 13.06.2025]
16. Powles T, Catto JW, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. The New England journal of medicine. 2024;1-14.
17. Reike MJ, Reicherz A, Tully KH, Bahlburg H, Maas M, Bach P, et al. An Empirical Survey on the Adaption of Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. Urol Int. 2024;108(3):183-9.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2025. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf. [Zugriff am: 30.05.2025]

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.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von IMFINZI® entnommen (1). Die hier dargestellten Informationen beziehen sich auf das vorliegende AWG des resezierbaren MIBC, weitere Angaben über alle AWG von IMFINZI® sind der Fachinformation zu entnehmen.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von IMFINZI® ist in Tabelle 3-23 dargestellt. IMFINZI® wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Wenn IMFINZI® in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, wird auf die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) der anderen Arzneimittel für weitere Informationen verwiesen.

Tabelle 3-23 Empfohlene Dosis von IMFINZI® als Monotherapie und als Kombinationstherapie

Indikation	Empfohlene IMFINZI®-Dosis	Behandlungsdauer
MIBC	1.500 mg ^a in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen vor der Operation, gefolgt von 1.500 mg ^a alle 4 Wochen als Monotherapie für bis zu 8 Zyklen nach der Operation	Neoadjuvante Phase: bis zur Krankheitsprogression, die eine kurative Operation ausschließt, oder inakzeptablen Toxizität Adjuvante Phase: bis zum Rezidiv, zur inakzeptablen Toxizität oder für maximal 8 Zyklen nach der Operation
a: MIBC-Patienten mit einem Körpergewicht von 30 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosierung von 20 mg/kg IMFINZI erhalten.		

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich, siehe Tabelle 3-24.

Die Empfehlungen zum Umgang mit immunvermittelten und nicht-immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-24 beschrieben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich weiterer Empfehlungen zum Umgang, zur Überwachung sowie Informationen zur Bewertung).

Tabelle 3-24: Behandlungsmodifikationen für IMFINZI® oder für IMFINZI® in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Hepatitis	ALT oder AST >3-≤5-fach ULN oder Gesamtbilirubin >1,5-≤3-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST >5 –≤10-fach ULN	IMFINZI® aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	Gleichzeitig ALT oder AST >3-fach ULN und Gesamtbilirubin >2-fach ULN ^b	Dauerhaftes Absetzen
	ALT oder AST >10-fach ULN oder Gesamtbilirubin >3-fach ULN	
Immunvermittelte Hepatitis bei HCC-Patienten (oder sekundäre Tumorbeteiligung der Leber mit abweichenden Ausgangswerten) ^c	ALT oder AST >2,5-≤5-fach BLV und ≤20-fach ULN	Dosis aussetzen
	ALT oder AST >5-7-fach BLV und ≤20-fach ULN oder gleichzeitig ALT oder AST 2,5-5-fach BLV und ≤20-fach ULN und Gesamtbilirubin >1,5-≤2-fach ULN ^b	IMFINZI® aussetzen und Tremelimumab (gegebenenfalls) dauerhaft absetzen
	ALT oder AST >7-fach BLV oder >20-fach ULN je nachdem, was zuerst eintritt oder Bilirubin >3-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 für IMFINZI-Monotherapie	Dosis aussetzen
	Grad 3 für IMFINZI + Tremelimumab	Dauerhaftes Absetzen von Tremelimumab ^d
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Darmperforation ^c	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Immunvermittelte Hyperthyreose, Thyreoiditis	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Hypothyreose	Grad 2-4	Keine Veränderungen
Immunvermittelte Nebennieren-insuffizienz oder Hypophysitis/ Hypophysen-insuffizienz	Grad 2-4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1	Grad 2-4	Keine Veränderungen
Immunvermittelte Nephritis	Grad 2 mit Serumkreatinin >1,5-3-fach (ULN oder Baseline)	Dosis aussetzen
	Grad 3 mit Serumkreatinin >3-fach Baseline oder >3-6-fach ULN; Grad 4 mit Serumkreatinin >6-fach ULN	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid)	Grad 2 für >1 Woche	Dosis aussetzen
	Grad 3	
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myositis/ Polymyositis/ Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen ^f
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusionsrate
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Infektion	Grad 3 oder 4	Dosis aussetzen, bis klinisch stabil
Immunvermittelte Myasthenia gravis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Myelitis transversa	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Meningitis	Grad 2	Dosis aussetzen
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermittelte Enzephalitis	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Immunvermitteltes Guillain-Barré-Syndrom	Grad 2-4	Dauerhaftes Absetzen
Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen ^g	Grad 2 oder 3	Dosis aussetzen
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen

Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
Nicht-immunvermittelte Nebenwirkungen		
Aplasie der roten Zelllinie (<i>pure red cell aplasia</i> , PRCA) ^h	Alle Grade	Dauerhaftes Absetzen
Andere, nicht immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 2 und 3	Dosis aussetzen bis ≤Grad 1 oder Rückgang auf den Ausgangswert
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen ⁱ
a: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), Version 4.03. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: <i>upper limit of normal</i> (oberer Normwert); BLV: <i>baseline value</i> (Ausgangswert). b: Bei Patienten mit alternativer Ursache sind die Empfehlungen für AST- oder ALT-Erhöhen ohne gleichzeitige Erhöhungen des Bilirubins zu beachten. c: Wenn AST und ALT bei Patienten mit Leberbeteiligung zu Beginn der Behandlung geringer oder gleich dem ULN-Wert sind, sollte Durvalumab gemäß den Empfehlungen für Hepatitis ohne Leberbeteiligung ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. d: Bei Grad 3 ist Tremelimumab dauerhaft abzusetzen; die Behandlung mit Durvalumab kann jedoch fortgesetzt werden, sobald das Ereignis abgeklungen ist. e: Nebenwirkung ist nur mit IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab assoziiert. f: Dauerhaftes Absetzen von IMFINZI®, wenn sich die Nebenwirkung nicht innerhalb von 30 Tagen auf ≤Grad 1 verbessert oder wenn Anzeichen einer Lungeninsuffizienz bestehen. g: Einschließlich Immunthrombozytopenie, Pankreatitis, immunvermittelter Arthritis, Uveitis, nichtinfektiöser Zystitis und Polymyalgia rheumatica. h: Nebenwirkung ist nur mit einer Olaparib-Erhaltungstherapie in Kombination mit IMFINZI® assoziiert, wenn sie nach der Behandlung von IMFINZI® in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie erfolgte. i: Mit Ausnahme von Laborwertabweichungen vom Grad 4, bei denen die Entscheidung zum Absetzen auf begleitenden klinischen Anzeichen/Symptomen und klinischer Beurteilung beruhen soll.		

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit IMFINZI® und/oder Tremelimumab ausgesetzt und eine Behandlung mit Corticosteroiden eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Nach dem Aussetzen der Dosis kann die Behandlung mit IMFINZI® und/oder Tremelimumab innerhalb von 12 Wochen fortgesetzt werden, wenn sich die Nebenwirkungen auf ≤Grad 1 verbessert haben und die Corticosteroid-Dosis auf ≤10 mg Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent pro Tag reduziert wurde. IMFINZI® und Tremelimumab sollen bei wiederkehrenden immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 3 (schwerwiegend) und bei allen immunvermittelten Nebenwirkungen vom Grad 4 (lebensbedrohlich) dauerhaft abgesetzt werden, es sei denn, es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Ersatzhormonen kontrolliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI® empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu

begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von IMFINZI® empfohlen. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMFINZI® wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Bezug auf NSCLC, SCLC, BTC und HCC nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Neuroblastomen, soliden Tumoren und Sarkomen untersucht. Die Ergebnisse der Studie ließen jedoch nicht den Schluss zu, dass der Nutzen einer solchen Anwendung die Risiken überwiegt. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben.

Art der Anwendung

IMFINZI® ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

IMFINZI® in Kombination mit Chemotherapie

Wenn IMFINZI® in Kombination mit Chemotherapie gegeben wird, wird IMFINZI® vor der Chemotherapie am selben Tag gegeben.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Bezüglich empfohlener Behandlungsmodifikationen siehe Tabelle 3-24.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine angemessene Bewertung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss alternativer Ätiologien durchgeführt werden. Basierend auf der Schwere der Nebenwirkung soll die Behandlung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Behandlung mit Corticosteroiden oder eine endokrine Therapie soll begonnen werden. Für Ereignisse, die eine Corticosteroid-Therapie erfordern, soll nach Verbesserung auf $\leq$ Grad 1 ein

Ausschleichen der Corticosteroide begonnen und mindestens über 1 Monat fortgeführt werden. Wenn eine Verschlechterung oder keine Verbesserung eintritt, ist eine Erhöhung der Corticosteroid-Dosis und/oder die Anwendung zusätzlicher systemischer Immunsuppressiva in Betracht zu ziehen.

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI®, IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab, IMFINZI® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gefolgt von IMFINZI® in Kombination mit Olaparib oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Ereignissen vom Grad 2 soll eine Behandlung mit 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Bei Ereignissen vom Grad 3 oder 4 soll eine Behandlung mit 2-4 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder Äquivalent eingeleitet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Pneumonitis und Strahlenpneumonitis

Strahlenpneumonitis wird häufig bei Patienten beobachtet, die eine Bestrahlungstherapie der Lunge erhalten. Das klinische Bild einer Pneumonitis und einer Strahlenpneumonitis ist sehr ähnlich. In der PACIFIC-Studie trat bei Patienten, die eine Behandlung mit mindestens 2 Zyklen einer simultanen Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis bei 161 (33,9 %) Patienten in der mit IMFINZI® behandelten Gruppe und 58 (24,8 %) Patienten in der Placebo-Gruppe auf, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,4 % vs. 3,0 %) und des Grads 5 (1,1 % vs. 1,7 %). In der AEGEAN-Studie traten bei Patienten, die eine postoperative Strahlentherapie (*post-operative radiotherapy*, PORT) erhalten hatten, Pneumonitis und Strahlenpneumonitis bei 10 (33,3 %) Patienten in der mit IMFINZI® behandelten Gruppe, darunter 2 Patienten mit maximal Grad 3 (6,7 %), und bei 3 (11,1 %) Patienten in der Placebogruppe auf.

In der ADRIATIC-Studie trat bei Patienten, die eine Radiochemotherapie in den Tagen 1 bis 42 vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen hatten, eine Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis bei 100 (38,2 %) Patienten in der mit IMFINZI® behandelten Gruppe und 80 (30,2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe auf, darunter Pneumonitis des Grads 3 (3,1 % vs. 2,3 %) und des Grads 5 (0,4 % vs. 0,0 %).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis oder Strahlenpneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung

bestätigt und nach Ausschluss anderer infektiöser und krankheitsbedingter Ursachen, wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen, behandelt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Immunvermittelte Hepatitis, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Alaninaminotransferase-, Aspartataminotransferase-, Gesamtbilirubin- sowie die alkalischen Phosphatase-Spiegel sollen vor Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Infusion überwacht werden. Basierend auf der klinischen Bewertung ist eine zusätzliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Eine immunvermittelte Hepatitis soll wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei allen Graden sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Kolitis

Immunvermittelte Kolitis oder Diarrhö, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Darmperforation sowie Dickdarmperforation traten bei Patienten unter Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis/Diarrhö und einer Darmperforation überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent gegeben werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Ein Chirurg ist unverzüglich zu konsultieren bei Verdacht auf eine Darmperforation ALLER Grade.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis

Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis traten bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf. Nach einer Hyperthyreose kann eine Hypothyreose auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf eine abnorme Schilddrüsenfunktion getestet werden und darüber hinaus, wenn dies klinisch indiziert ist. Immunvermittelte Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis sollen wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei einer immunvermittelten Hypothyreose soll, wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie eingeleitet werden. Bei immunvermittelter Hyperthyreose/Thyreoiditis kann bei Grad 2-4 eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1

Immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, der sich zunächst als diabetische Ketoazidose äußern kann und die, wenn sie nicht frühzeitig erkannt wird, tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome eines Diabetes mellitus Typ 1 überwacht werden. Bei symptomatischem Diabetes mellitus Typ 1 sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, kann die Behandlung mit Insulin eingeleitet werden.

Immunvermittelte Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz

Immunvermittelte Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz überwacht werden. Bei symptomatischer Hypophysitis oder Hypophyseninsuffizienz sollen Patienten wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Wie klinisch bei Grad 2-4 indiziert, sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung, angewendet und eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Immunvermittelte Nephritis

Immunvermittelte Nephritis, definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab auf eine abnorme Nierenfunktion überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung

Immunvermittelter Ausschlag

Immunvermittelter Ausschlag oder Dermatitis (einschließlich Pemphigoid), definiert durch den Bedarf an systemischen Corticosteroiden und ohne klare alternative Ätiologie, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse wurden bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome eines Ausschlags oder einer Dermatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2 >1 Woche oder bei Grad 3 und 4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Immunvermittelte Myokarditis

Immunvermittelte Myokarditis, die tödlich sein kann, trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht und wie im Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 2-4 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung. Wenn trotz Corticosteroiden innerhalb von 2 bis 3 Tagen keine Besserung eintritt, ist umgehend eine zusätzliche immunsuppressive Therapie einzuleiten. Nach der Rekonvaleszenz (Grad 0) soll ein Ausschleichen der Corticosteroide begonnen und über mindestens 1 Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pankreatitis

Immunvermittelte Pankreatitis trat bei Patienten unter der Anwendung von IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab und Chemotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden.

Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab können potenziell auch andere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten. Die nachfolgenden immunvermittelten Nebenwirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die mit IMFINZI® als Monotherapie oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden: Myasthenia gravis, Myelitis transversa, Myositis, Polymyositis, Rhabdomyolyse, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, Immunthrombozytopenie, immunvermittelte Arthritis, Uveitis, nichtinfektiöse Zystitis und Polymyalgia rheumatica (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollen auf entsprechende Anzeichen und Symptome überwacht und wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfohlen behandelt werden. Bei Grad 2-4 sollen Corticosteroide mit einer Anfangsdosis von 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder einem Äquivalent angewendet werden, gefolgt von einer ausschleichenden Dosierung.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden bei Patienten unter IMFINZI® oder IMFINZI® in Kombination mit Tremelimumab oder in Kombination mit Chemotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Schweregrad 1 oder 2 kann eine Prämedikation zur Prophylaxe nachfolgender Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden. Bei Grad 3 oder 4 sind schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion gemäß dem institutionellen Standard, der entsprechenden Richtlinien für die klinische Praxis und/oder der Therapieleitlinien zu behandeln.

Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin. Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von einer Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen: ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 zu Studienbeginn (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG); aktive oder zuvor dokumentierte Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Beginn der Studie; Immundefizienz in der Vorgeschichte; schwere immunvermittelte Nebenwirkungen in der Vorgeschichte; Erkrankungen mit erforderlicher systemischer Immunsuppression, ausgenommen systemische Corticosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent); unkontrollierte interkurrente Erkrankungen; aktive Tuberkulose oder Hepatitis-B-, -C- oder HIV-Infektion oder Impfung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor oder nach dem Beginn der Behandlung mit IMFINZI®. Aufgrund fehlender Daten sollte Durvalumab bei diesen Patientengruppen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Die Sicherheit bei gleichzeitiger prophylaktischer Schädelbestrahlung (*prophylactic cranial irradiation*, PCI) und Anwendung von IMFINZI® bei Patienten mit ES-SCLC ist nicht bekannt.

Für weitere Informationen zu den Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
(gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Die Anwendung von systemischen Corticosteroiden, ausgenommen systemische Corticosteroide in physiologischer Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein entsprechendes Äquivalent), oder Immunsuppressiva wird vor Beginn der Durvalumab-Therapie aufgrund der möglichen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von

Durvalumab nicht empfohlen. Systemische Corticosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Durvalumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen (PK-) Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Durvalumab durchgeführt. Da die primären Eliminationswege von Durvalumab der Proteinkatabolismus über das retikuloendotheliale System oder die Zielstruktur-vermittelte Disposition sind, werden keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Chemotherapie wurden im Rahmen der CASPIAN-Studie bewertet und es zeigte sich, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Durvalumab keine Auswirkungen auf die PK von Etoposid, Carboplatin oder Cisplatin hatte. Darüber hinaus hatte – basierend auf einer PK-Populationsanalyse – eine gleichzeitige Chemotherapie keine bedeutsamen Auswirkungen auf die PK von Durvalumab. PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie wurden im Rahmen der POSEIDON-Studie bewertet und es zeigten sich bei gleichzeitiger Behandlung keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Tremelimumab, Durvalumab, nab-Paclitaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin. Des Weiteren war in der DUO-E-Studie die Exposition gegenüber Durvalumab in beiden Behandlungsarmen ähnlich, was darauf hindeutet, dass keine klinisch bedeutsamen PK-Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Durvalumab und Olaparib auftraten, obwohl die Exposition von Olaparib im Verlauf der Studie nicht gemessen wurde.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Durvalumab und noch mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Durvalumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Durvalumab bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus hat Durvalumab das Potenzial, Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft zu haben. In allogenen Trächtigkeitsmodellen der Maus führte eine Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs zu einer Erhöhung der Abortrate. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humane IgG1 plazentagängig sind. Die Plazentagängigkeit von Durvalumab wurde in Tierstudien nachgewiesen. Durvalumab kann möglicherweise dem Fötus schaden, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird und soll während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Durvalumab in die Muttermilch übergeht. Verfügbare toxikologische Daten von Cynomolgus-Affen haben niedrige Durvalumab-Konzentrationen in der Muttermilch an Tag 28 nach der Geburt gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Beim Menschen können Antikörper in die Muttermilch übergehen, jedoch ist das Potenzial für eine Resorption und Schädigung des Neugeborenen unbekannt. Ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Durvalumab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Durvalumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den möglichen Auswirkungen von Durvalumab auf die Fertilität bei Menschen oder Tieren vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Durvalumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Informationen zu einer Überdosierung mit Durvalumab liegen nicht vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine entsprechende symptomatische Behandlung muss unverzüglich eingeleitet werden.

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von IMFINZI® entnommen (2).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Der European Public Assessment Report (EPAR) zu IMFINZI® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von IMFINZI® entnommen (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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).

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der aktuell vorliegenden Informationen bestehen keine Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit der Anwendung von Durvalumab. Demzufolge sind keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig, die über routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten hinausgehen (3).

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Für Patient:innen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der IMFINZI® Fachinformation, der Produktinformation (EPAR – *Product Information*) sowie dem EPAR – *Assessment Report* mit den darin enthaltenen Informationen zum *Risk-Management-Plan*.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR-Produktinformation IMFINZI® (Durvalumab). 2025.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Imfinzi. International non-proprietary name: Durvalumab. Procedure No. EMEA/H/C/004771/II/0073. (Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted). 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-25 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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	Intravenöse Infusion	„IMFINZI wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.“ Seite 1, Abschnitt 4.2	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen in Tabelle 3-25 haben den Stand Juli 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, 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 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-25 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 2. Quartal 2025 geprüft.

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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend								
Gesamt							-	-
In Prozent (%)								-
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.