

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 R

*Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven
Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression
 ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach
radikaler Resektion des MIUC*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
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.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97
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.....	102

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	103
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ICD-O – Tumoren des Urothels [1].....	17
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation – Urothelkarzinome der Harnblase [1].....	18
Tabelle 3-3: Einteilung der Tumorstadien des Urothelkarzinoms der Harnblase entsprechend der TNM-Klassifikation und nach UICC-Stadien [1].....	19
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68, 2019) basierend auf den Angaben des ZfKD [43].....	27
Tabelle 3-5: Anteile der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome gemäß einzelner Landeskrebsregister	28
Tabelle 3-6: Prozentuale und absolute Anteile der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege.....	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patient:innen mit radikaler Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie gemäß der DRG-Statistik für das Jahr 2023 [58].....	35
Tabelle 3-9: Angaben für den Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren in Studien im Anwendungsgebiet „Urothelkarzinom“	39
Tabelle 3-10: Bisherige und prognostizierte Entwicklung GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030	43
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-15 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)	63
Tabelle 3-19 Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	64
Tabelle 3-20 Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)	66
Tabelle 3-22: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination [mit Ipilimumab]	73
Tabelle 3-23: Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung	86
Tabelle 3-24: Maßnahmen nach der Zulassung	93
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten [5]	95
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99
Tabelle 3-27: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	104

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Karzinome der ableitenden Harnwege. Quelle: Angelehnt an <i>Cancer Research UK. (Bladder cancer, types, stages and grades</i> [online], 2017 [6]).....	15
Abbildung 3-2: Herleitung der Prävalenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung].....	29
Abbildung 3-3: Herleitung der Inzidenz des muskelinvasivem Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung].....	31
Abbildung 3-4: Darstellung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) nach Altersgruppe und Geschlecht (2019) [43]	32
Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab (OPDIVO®) im Anwendungsgebiet muskelinvasives Urothelkarzinom, für Patient:innen die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben [Quelle: Eigene Darstellung]	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWG	Anwendungsgebiet
CPS	<i>Combined positive score</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease free survival</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-O	<i>International Classification of Diseases for Oncology</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
imUE	Immunvermittelte UE
IU	<i>International Unit</i>
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LPFV	<i>Last patient first visit</i>
LPI	<i>Last patient in</i>
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PS	<i>Performance status</i>
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
UC	Urothelkarzinom
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert. Die Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ soll vor der Behandlung mit Nivolumab durch einen validierten Test bestätigt werden [1, 2].

Im Beschluss zur Erstbewertung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zwei Teilpopulationen gebildet [3]:

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.
- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b) zeitlich bis zum 15.12.2025 befristet, da zu diesem Zeitpunkt weitere klinische Daten aus der bewertungsrelevanten Studie CA209-274 erwartet wurden, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels relevant sind [3]. Da die Patientenpopulation a) explizit von

der Befristung des Beschlusses ausgenommen wurde, wird im vorliegenden Nutzendossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ausschließlich das zugrundeliegende Teilanwendungsgebiet b) betrachtet.

Für diese Patientenpopulation b) hat der G-BA im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [4]:

- Beobachtendes Abwarten

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).

Für das genannte Anwendungsgebiet für Patientengruppe b) hat am 09.04.2025 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV mit der Geschäftsstelle des G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung: 2025-B-018) [4].

Zur Frage der zVT führte der G-BA dabei Folgendes aus:

Gemäß Leitlinien-Empfehlung wird unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms bei einem hohen Rezidivrisiko ($\geq$ pT3 und/oder pN+) im Anschluss an eine radikale Resektion eine Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen. Diese Empfehlung gilt für Patient:innen, welche für eine Cisplatin-haltige Therapie in Frage kommen und in der neoadjuvanten Therapiesituation keine Cisplatin-haltige Therapie erhalten haben.

Sind Patient:innen, wie im für die vorliegende erneute Nutzenbewertung zugrundeliegenden Teilanwendungsgebiet, hingegen für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet, liegt gemäß Leitlinie keine alternative Empfehlung für eine adjuvante Therapie vor. Als nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet werden Patient:innen angesehen, die beispielsweise aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands oder schlechter Nierenfunktion generell nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie in Frage kommen, sowie Patient:innen, die bereits in Form einer neoadjuvanten Therapie eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten haben. Für diese Patientenpopulation legt der G-BA als zVT **„Beobachtendes Abwarten“** fest.

Die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens im Rahmen von klinischen Studien kann laut G-BA mit Hilfe einer Placebo-Gabe erfolgen. Diese zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurde bereits in der Erstbewertung im Jahr 2022 festgelegt und deren Umsetzung in der Studie CA209-274 durch den G-BA akzeptiert [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.

Das beschriebene Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [1, 2]. Die dargestellte zVT entspricht der vom G-BA festgelegten zVT. Als Quelle ist die entsprechende Niederschrift der Beratungsanforderung hinterlegt [4].

Der Einschätzung des G-BA hinsichtlich der zVT wird gefolgt, so dass keine weiterführende ausführliche Literaturrecherche erforderlich gewesen ist. Da neben den Ausführungen des G-BA keine zusätzlichen Informationen in Abschnitt 3.1.2 dargestellt wurden, ist die Angabe weiterer Referenzen an dieser Stelle nicht erforderlich.

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. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 600 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet:

- Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-018.
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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). [Zugriff: 23.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.

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.

Maligne Tumoren des Urothels, d. h. der mehrschichtigen Epithelschicht, die das Nierenbecken, die Harnleiter (Ureter), die Harnblase und Teile der Harnröhre (Urethra) auskleidet, werden gemäß ICD-10-GM in bösartige Neubildungen des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), der Harnblase (C67) sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane (C68, inkl. Urethra) unterschieden (cf. Abbildung 3-1). Etwa 90 % der Urothelkarzinome sind in der Harnblase lokalisiert; es handelt sich folglich um Harnblasenkarzinome [1].

Urothelkarzinome sind durch eine besondere Aggressivität bzgl. der Rezidiv- und Progressionshäufigkeit charakterisiert. So rezidivieren oberflächliche Harnblasentumoren in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Differenzierungsgrad nach ausschließlicher transurethraler Resektion in etwa 70 % der Fälle. Zudem erleiden bis zu 25 % der betroffenen Patient:innen einen Progress zu einem höheren Tumorstadium [1, 2]. Liegt ein muskelinvasives Urothelkarzinom vor, zeigt sich bei 30 – 50 % aller Patient:innen mit einem lokal begrenzten Harnblasentumor innerhalb von 5 Jahren nach radikaler Zystektomie (operative Entfernung der Harnblase und umliegender Gewebe) eine systemische Tumorprogression [3]. Für Patient:innen mit einem organüberschreitenden muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (>pT3 und/oder pN+) besteht mit bis zu 80 % ein sehr hohes Rezidivrisiko [2]. Tritt in diesem Stadium ein Rezidiv auf, ist der im muskelinvasiven Stadium noch potentiell kurative Therapieansatz gescheitert. Daher kommt der adjuvanten Therapie nach einer radikalen Resektion eine besonders hohe Bedeutung zu, um die Erfolgschance des kurativen Ansatzes zu optimieren. Trotz neuerer Diagnose- und Therapieoptionen ist der therapeutische Bedarf des Urothelkarzinoms dementsprechend hoch [1-5].

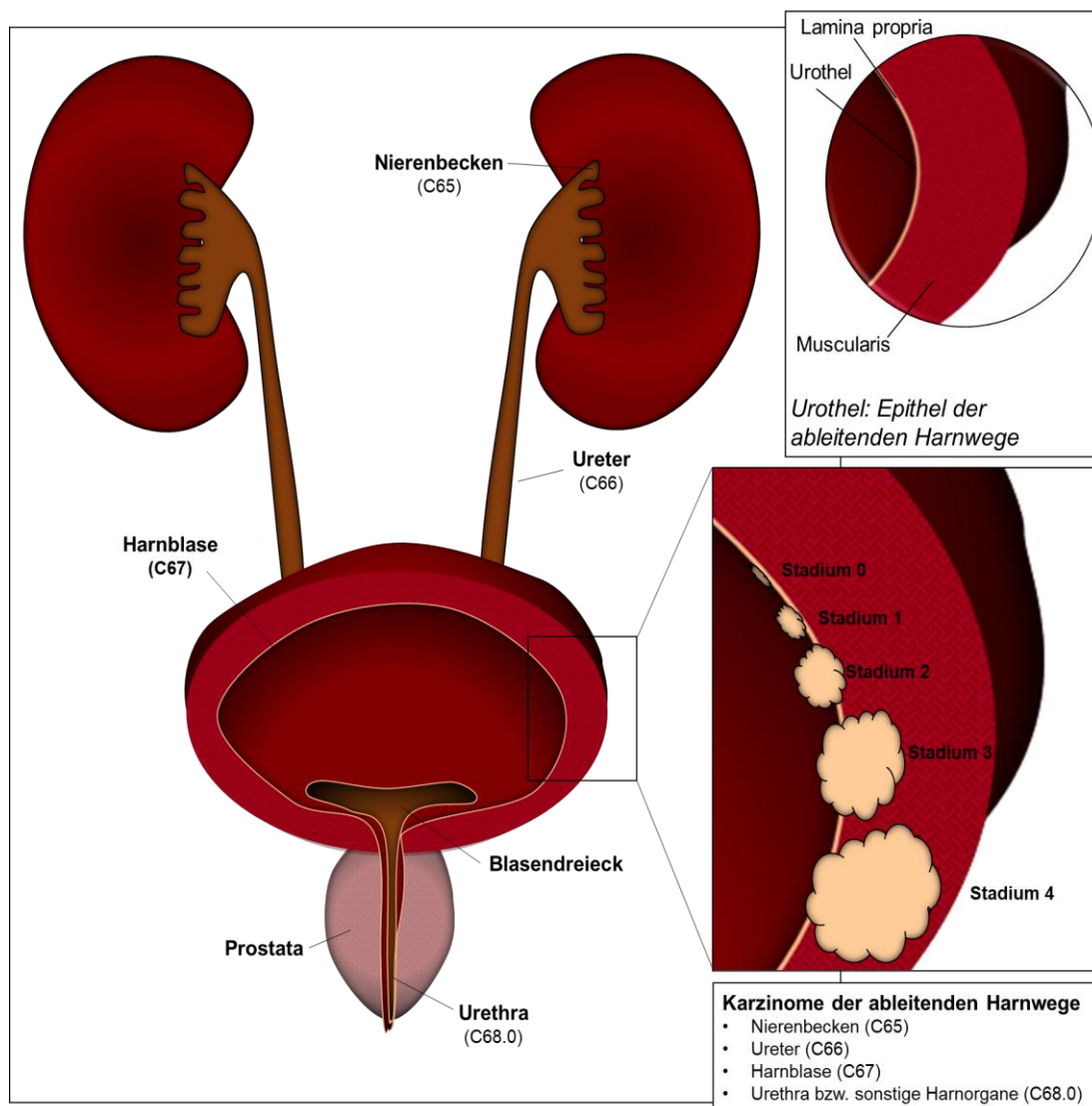


Abbildung 3-1: Karzinome der ableitenden Harnwege. Quelle: Angelehnt an *Cancer Research UK. (Bladder cancer, types, stages and grades [online], 2017 [6])*

Erkrankungsursachen

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

Als einer der Hauptrisikofaktoren gilt hierbei die Exposition mit **aromatischen Aminen**. Die Exposition findet dabei in der Regel indirekt durch spezifische Stoffe wie bspw. Azofarbstoffe statt, die erst im Körper zu aromatischen Aminen verstoffwechselt werden [1]. Insbesondere betroffen sind bestimmte Berufsgruppen, die häufig mit Azofarbstoffen hantieren, wie z. B. Maler und Lackierer. In diesem Zusammenhang wird oftmals von einer Berufskrankheit ausgegangen, die bei Vorliegen spezifischer Kriterien durch die Berufsgenossenschaften als

solche anerkannt wird. Generell unterscheidet sich das krebsauslösende Potenzial der einzelnen Substanzen maßgeblich. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) veröffentlicht hierzu eine Liste mit den entsprechenden Substanzen sowie einer Einschätzung ihres krebsauslösenden Potenzials [7]. Die berufliche Exposition mit den krebsauslösenden aromatischen Aminen variiert zwischen einzelnen Staaten erheblich, ist insgesamt in den letzten Jahrzehnten jedoch stark zurückgegangen [1, 8].

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

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

Als wesentliche Ursache für die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms und als validierter Risikofaktor gilt auch das **Rauchen** von Zigaretten. Dabei steigt das Risiko sowohl mit zunehmender Dauer des Rauchens als auch mit der Anzahl der Zigaretten, wobei das Beenden des Rauchens einen zusätzlichen Anstieg des Risikos verhindert [1, 9, 10]

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass **chronische Entzündungen** der Harnblase die Entstehung eines Harnblasenkarzinoms ebenfalls begünstigen können. Erfahrungsgemäß ist das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms hierbei jedoch höher als das für die Entstehung eines Urothelkarzinoms [1, 11].

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

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Das Urothelkarzinom ist durch eine starke Geschlechts- und Altersabhängigkeit geprägt. So erkranken substanziell mehr Männer als Frauen an einem Urothelkarzinom. Die Inzidenz steigt zudem mit fortgeschrittenem Alter kontinuierlich an. Die Altersabhängigkeit der Inzidenz ist bei Männern deutlich stärker ausgeprägt als bei Frauen. Dafür ist das Urothelkarzinom bei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist weiter fortgeschritten als bei Männern [1].

Nur in seltenen Fällen treten Urothelkarzinome der Harnblase vor dem 20. Lebensjahr auf. Bei den wenigen, in diesem Alter auftretenden Fällen von Harnblasenkarzinomen handelt es sich

primär um mesenchymale Tumoren (oft Rhabdomyosarkome). Bis zum 25. Lebensjahr ist die Verteilung der Inzidenz zwischen Männern und Frauen zudem gleich [1].

Erkrankung und Klassifikation

Symptomatik

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

Das häufigste Symptom bei Patient:innen mit Harnblasenkarzinom ist die **Makrohämaturie**, die je nach Studie bei 68 – 98 % der Patient:innen zu beobachten ist [1, 12-14]. Bei einigen Patient:innen mit Harnblasenkarzinom tritt auch eine **Mikrohämaturie** auf. Insgesamt liegt bei 10 – 15 % der Patient:innen mit Mikrohämaturie ein Karzinom der Harnblase bzw. der ableitenden Harnwege vor [1, 15-17]

Darüber hinaus weisen etwa 20 – 25 % der betroffenen Patient:innen eine **irritative Symptomatik** auf. Zu den dabei beobachteten Symptomen zählen Pollakisurie, Drangsymptomatik und Dysurie [1, 18, 19]. Ursächlich für die irritative Symptomatik ist in ca. 40 % der Fälle eine begleitende Harnwegsinfektion. Als weitere mögliche Ursachen der irritativen Symptomatik werden eine Reduktion der Blasenkapazität, eine Blasenhalsostruktion durch lokales Tumorwachstum, tumorbedingte Schmerzen, eine Tumornekrose mit begleitender unspezifischer Entzündung oder ein *Carcinoma in situ* diskutiert [1, 20].

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

Klassifizierung der Krankheitsschwere

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

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

Tumorart	ICD-Schlüssel
INVASIVES UROTHELKARZINOM	
<i>Nested</i> einschließlich großzellig <i>nested</i>	8120/3
Mikrozystisch	
Mikropapillär	8131/3
Lymphoepitheliom-artig	8082/3
Plasmazytoid/Siegelringzellig/Diffus	8122/3
Sakromatoid	

Tumorart	ICD-Schlüssel
Riesenzellig	8031/3
Gering differenziert	8020/3
Lipid-reich	
Klarzellig	
NICHT-INVASIVE UROTHELIALE LÄSIONEN	
Urotheliales Carcinoma <i>in situ</i>	8120/2
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, niedriggradig (<i>low grade</i>)	8130/2
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (<i>high grade</i>)	8130/2
Papilläre urotheliale Neoplasie mit geringem malignem Potenzial	8130/1
Urotheliales Papillom	8120/0
Invertiertes urotheliales Papillom	8121/0
Nicht invasives papilläres Urothelkarzinom, hochgradig (<i>high grade</i>)	8130/2
ICD-O: <i>International Classification of Diseases for Oncology</i>	

Laut der deutschen S3-Leitlinie soll die Stadieneinteilung bei betroffenen Patient:innen anhand der aktuellen UICC-Klassifikation vorgenommen werden (*cf.* Tabelle 3-3) [1]. Zusätzlich soll eine Einteilung in klinische Stadien entsprechend der T-Kategorien in

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

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

Von besonderer Bedeutung sind die pathologische Tumorkategorie (pT) und der pathologische Lymphknotenstatus (pN) insbesondere bei Patient:innen, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde. Hier werden die beiden Merkmale als die wichtigsten Prognosefaktoren für das rezidivfreie und das krankheitsspezifische Überleben angesehen [1].

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

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : „Flache Neoplasie“

Klassifikation	Tumor
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in <i>Muscularis propria</i> ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche <i>Muscularis propria</i> ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in <i>Muscularis propria</i> ein (äußere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem/einem Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)
N2	Metastase(n) in multiplen Lymphknoten des kleinen Beckens (hypogastrische, Obturator-, externe iliace oder präsakrale Lymphknoten)
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der <i>Arteria iliaca communis</i>
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastasen in nichtregionäre Lymphknoten
M1b	Andere Fernmetastasen

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

UICC-Stadien	Stadien-Einteilung		
	Lokaler Tumor (T)	Lymphknoten (N)	Metastasen (M)
Stadium 0a	Ta	N0	M0
Stadium 0is	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2a, T2b	N0	M0
Stadium IIIA	T3a, T3b, T4a	N0	M0
	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b

Diagnose

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

Therapie

Therapie des Urothelkarzinoms

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

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

Die chirurgische Maßnahme der Wahl bei nicht muskelinvasiven Urothelkarzinomen ist die TUR-B. Liegt hingegen ein muskelinvasives Urothelkarzinom vor, wird eine radikale Zystektomie (Harnblase) bzw. eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie (obere Harnwege) vorgenommen (*cf.* folgender Abschnitt). Im Vorfeld der Operation (neoadjuvant) oder im Nachgang (adjuvant) kann bei betroffenen Patient:innen oftmals zusätzlich eine systemische Chemotherapie, bevorzugt mit einem Cisplatin-haltigen Schema, durchgeführt werden. Liegen metastasierende Tumoren vor, kann zudem eine palliative Chemotherapie eingesetzt werden [1].

Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Für Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom sollte vor Therapiebeginn multidisziplinär ein gesamtheitliches Therapiekonzept festgelegt werden. Beim muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase ($\geq$ pT2) wird als chirurgische Maßnahme nahezu immer eine radikale Zystektomie durchgeführt. Neben der vollständigen Entfernung der Harnblase werden hierbei auch die inneren Genitalien entfernt, d. h. beim Mann die Prostata und Samenblasen und bei der Frau der Uterus, die Adnexe sowie Anteile der vorderen Vaginalwand. Im

Anschluss an die Zystektomie wird eine feingewebliche Untersuchung und eine pathologisch gesicherte Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation vorgenommen [1].

Die Therapie von Urothelkarzinomen, die außerhalb der Harnblase lokalisiert sind, beispielsweise im oberen Harntrakt, erfolgt analog zunächst chirurgisch. Hierbei findet oftmals – sofern sinnvoll möglich – eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie (Nephroureterektomie) Anwendung. Zusätzlich zum betroffenen Ureter wird bei diesem chirurgischen Eingriff auch die Niere und das Nierenbecken der gleichen Seite entfernt [1].

Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom sollten über die Möglichkeit einer neoadjuvanten und adjuvanten Systemtherapie informiert werden. Für die neoadjuvante Therapie, d. h. die vorbereitende systemische Behandlung vor einer chirurgischen Intervention, wird eine Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie empfohlen [1]. Die adjuvante systemische Therapie, d. h. die Therapie nach einem chirurgischen Eingriff, wird in der Regel vorgenommen, wenn der histopathologische Befund auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hinweisen. Dies liegt bei einem muskelinvasiven Urothelkarzinom im Stadium $\geq pT3$ und/oder bei Lymphknoten-Metastasen (pN+) vor. Für die adjuvante Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms innerhalb und außerhalb der Harnblase wird für Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie in Frage kommen und die nicht bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, eine Cisplatin-haltige Chemotherapie empfohlen [1].

Für das im Rahmen der vorliegenden erneuten Nutzenbewertung zugrundeliegende Teilanwendungsgebiet von Nivolumab (OPDIVO®), d. h. die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, bestehen derzeit neben Nivolumab jedoch keine alternativen Therapieoptionen [1]. Nivolumab stellt die einzig zugelassene Therapieoption für dieses Patientenkollektiv dar. Daher sprechen die relevanten Leitlinien eine Empfehlung für die adjuvante Behandlung mit Nivolumab bei Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aus, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben [1, 21, 22].

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab zugelassen als

„Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC“ [1].

Demzufolge handelt es sich bei der Zielpopulation von Nivolumab grundsätzlich um erwachsene Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom. Zudem muss bei den betroffenen Patient:innen ein operativer Eingriff im Sinne einer vollständigen Resektion erfolgt sein. Dies kann entweder eine radikale Zystektomie (vollständige Entfernung der Harnblase und des umliegenden Gewebes) oder eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie

(Entfernung der Niere, des Nierenbeckens sowie des zugehörigen Ureters) sein. Bei den Patient:innen muss gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zudem eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ vorliegen. Darüber hinaus muss bei den Patient:innen ein hohes Rezidivrisiko vorhanden sein, welches grundsätzlich bei Patient:innen mit UICC-Stadium $\geq$ III besteht. Bei Patient:innen, die vor der Resektion bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, liegt nach allgemeinem Konsens ebenfalls ein hohes Rezidivrisiko vor, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als $\geq$ ypT2 oder ypN+ klassifiziert wird [23].

Im Beschluss zur Erstbewertung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 hat der G-BA die folgenden zwei Teilpopulationen unterschieden [24]:

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.
- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Da die Patientenpopulation a) explizit von der Befristung des Beschlusses ausgenommen wurde, wird im vorliegenden Nutzendossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ausschließlich die Patientenpopulation b) betrachtet (siehe Abschnitt 3.1.1).

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.

Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom haben aufgrund der besonderen Aggressivität der Tumore in der Regel eine schlechte Verlaufsprognose [1]. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der betroffenen Patient:innen bei ca. 65 % [25]. Für Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie Behandlung erhalten haben, gibt es neben Nivolumab keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen. Vor der Zulassung von Nivolumab beschränkten sich die Leitlinienempfehlungen im Rahmen der Tumornachsorge auf beobachtendes Abwarten mit dem Ziel, auftretende Rezidive frühzeitig zu erkennen [1].

Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Generell soll das Therapiekonzept von Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom aufgrund der schlechten Prognose und des hohen Rezidivrisikos interdisziplinär und multimodal sein, wobei in die Entwicklung des Konzepts neben der Urologie auch die internistische Onkologie und weitere Fachdisziplinen einbezogen werden sollen. Das Therapiekonzept soll dabei vor Therapiebeginn festgelegt werden [1].

Die Standardtherapie für betroffene Patient:innen stellt ein chirurgischer Eingriff mit kurativer Absicht dar. In Abhängigkeit der Lokalisation des muskelinvasiven Urothelkarzinoms wird dabei entweder eine radikale Zystektomie oder eine radikale Nephrektomie mit Ureterektomie vorgenommen. Für betroffene Patient:innen geht die radikale Resektion mit einer enormen physischen und psychischen Belastung einher. Neben möglichen Früh- und Spätkomplikationen stellt dabei insbesondere die postoperative Harninkontinenz eine Herausforderung für die Patient:innen dar, die sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit als auch die psychosoziale Integrität beeinträchtigt. Ein Therapieerfolg ist insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Belastung der Patient:innen von zentraler Bedeutung. In 30 – 50 % der Fälle tritt jedoch nach einer radikalen Zystektomie ein Rezidiv auf [3]. Dieser Anteil kann verringert werden, wenn eine Chemotherapie in die primäre Therapie einbezogen wird. Gemäß Leitlinienempfehlung sollten Patient:innen entsprechend über die Option einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie unter Berücksichtigung der individuellen Situation aufgeklärt werden [1].

Adjuvante Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms

Neben Nivolumab ist eine adjuvante Chemotherapie die einzige Therapieoption für die adjuvante Behandlung.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist die adjuvante Chemotherapie definiert als „eine Chemotherapie, die nach Zystektomie und histopathologischer Diagnose eines organüberschreitend muskelinvasiven ($\geq pT3$) oder von der T-Kategorie unabhängig pathologisch regionär lymphatisch metastasierten (pN1) Urothelzellkarzinom der Harnblase indiziert ist. Die Zahl der Zyklen ist nicht randomisiert geprüft worden (meist 3 bis 4 Zyklen)“ [25].

Generell wird in der adjuvanten Therapiesituation eine **Cisplatin-haltige Chemotherapie** empfohlen, vorausgesetzt, zuvor ist noch keine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt und der Allgemeinzustand der Patient:innen und die vorliegenden Komorbiditäten (z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion) erlauben es. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollen Patient:innen mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter nicht mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie behandelt werden [1]:

- WHO oder Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS ≤ 70 %

- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) $\leq 60 \text{ ml/min}^1$
- Hörverlust in der Audiometrie ($\geq$ Grad 2 *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 4)
- Periphere Neuropathie ($\geq$ Grad 2 CTCAE Version 4)
- *New York Heart Association* (NYHA) Klasse $> \text{III}$ Herzinsuffizienz

Für Cisplatin werden in der Fachinformation zudem die folgenden Kontraindikationen (explizit) formuliert [26]:

- „kontraindiziert bei Patient:innen mit einer Anamnese von allergischen Reaktionen gegen Cisplatin, andere platinhaltige Arzneimittel oder einen der sonstigen Bestandteile der Zubereitung.“
- „kontraindiziert bei Patient:innen mit einer Myelosuppression, cisplatinbedingter Neuropathie, dehydrierten Patient:innen (zur Vorbeugung einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung ist vor und nach der Anwendung eine Hydrierung erforderlich), sowie bei Patient:innen mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $< 60 \text{ ml/min}$) oder einer Beeinträchtigung des Gehörs, da [...] nephrotoxisch und neurotoxisch (insbesondere ototoxisch) ist.“

Zusätzlich findet sich in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 der besondere Hinweis „Diese zytostatische Substanz besitzt eine **ausgeprägtere Toxizität** als die für gewöhnlich im Rahmen der antineoplastischen Chemotherapie angewendeten Mittel.“

Alleine aufgrund einer Niereninsuffizienz können 30 – 50 % der betroffenen Patient:innen keine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten. Dies trifft insbesondere auf ältere Patient:innen zu. Verschiedene Komorbiditäten sowie eine vorherige neoadjuvante Therapie führen zusätzlich dazu, dass viele der betroffenen Patient:innen die Voraussetzung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht erfüllen. Neben den Kontraindikationen für Cisplatin sollte auch berücksichtigt werden, dass ein nicht zu vernachlässigender Teil der Patient:innen eine platinhaltige Chemotherapie von sich aus ablehnt. [27, 28]. Insgesamt ist entsprechend davon auszugehen, dass der Anteil der Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, noch einmal höher als 30 – 50 % ist. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurde der tatsächliche Einsatz der (neo)adjuvanten Therapie bei Patient:innen mit Urothelkarzinom in Deutschland in den letzten Jahren untersucht. Im Rahmen dieser Recherche wurde der Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom, die tatsächlich keine neo(adjuvante) Cisplatin-haltige Chemotherapie erhielten, auf etwa 62,5 – 68,0 % geschätzt (cf. Abschnitt 3.2.4) [1, 29-31]. Für die Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, bestand bis zur Zulassung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 keine alternative Therapieoption. Im Hinblick auf die

¹Bei reduzierter Kreatinin Clearance von 40 – 60 ml/min soll eine Dosisanpassung von Cisplatin stattfinden.

schlechte Prognose der Betroffenen war der **therapeutische Bedarf** an dieser Stelle vor Zulassung von Nivolumab entsprechend **erheblich**.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nivolumab

Gemäß Zulassung ist Nivolumab (OPDIVO®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion indiziert. Für betroffene Patient:innen bestanden vor Zulassung von Nivolumab neben einer Cisplatin-haltigen Therapie keine zugelassenen Therapieoptionen für die adjuvante Behandlung. Es gab also keine Behandlungsmöglichkeiten für Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Seit der Zulassung im Jahr 2022 konnte durch die Therapie mit Nivolumab dieser seit langem bestehende, erhebliche therapeutische Bedarf adressiert werden. Die Zulassungsstudie CA209-274 demonstrierte bei Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, im Vergleich zu einer Placebo-Gabe eine bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dabei konnte das Sterberisiko signifikant und klinisch relevant um mehr als 37 % reduziert werden, sowie das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, substanziell und signifikant um über 42 % reduziert werden. Das mediane krankheitsfreie Überleben verlängerte sich um nahezu vier Jahre auf 55,5 Monate. (cf. Modul 4). Dabei wird durch Nivolumab sowohl das Risiko für Rezidive als auch das Risiko für Fernmetastasen, die mit einer besonders schlechten Prognose verbunden sind, entscheidend verringert. Die Behandlung mit Nivolumab bewahrte gemäß EORTC QLQ-C30 die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß der EQ-5D-3L VAS. Die Reduktion der Rezidive und Verlängerung der Überlebenszeit erfolgten somit ohne relevante Einschränkung der Lebensqualität – ein entscheidender Aspekt bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens in der adjuvanten Therapiesituation. Dabei weist Nivolumab zudem das bekannte und gut handhabbare Verträglichkeitsprofil auf.

Nivolumab ist bereits in zahlreichen onkologischen Indikationen zugelassen, sodass umfangreiche Erfahrungen hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils und Beurteilungen durch die Zulassungsbehörden und den G-BA vorhanden sind [32-39]. Die Beobachtungen aus der Studie CA209-274 decken sich mit diesen Erfahrungen.

Eine adjuvante Therapie mit Nivolumab ist die erste systemische Immuntherapie, die eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Behandlungsergebnisse für Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom zeigt [40, 41].

Folglich stellt Nivolumab für Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, die derzeit einzige wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie dar und stellt auch in absehbarer Zukunft die einzige zugelassene Behandlung für betroffene Patient:innen dar.

Nivolumab hat sich seit Zulassung als Therapiestandard etabliert und wird in den einschlägigen Leitlinien empfohlen [1, 21, 22]. Durch Nivolumab konnte somit eine wichtige Versorgungslücke geschlossen und der Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert werden – vom passiven beobachtenden Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie, die die Prognose der Patient:innen nach der radikalen Resektion entscheidend verbessert.

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.

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) stellt für die Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68) epidemiologische Daten zur Verfügung, die eine präzise Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des im vorliegenden Dossier relevanten Anwendungsgebiets von Nivolumab, d. h. Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, erlauben.

Detaillierte Berechnungsschritte zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen ² [42].

Die aktuellsten Daten zu den Karzinomen der ableitenden Harnwege, die vom ZfKD zum Zeitpunkt der Datenbankabfrage (am 30.06.2025) veröffentlicht wurden, beziehen sich auf das Jahr 2019 (cf. Tabelle 3-4) [43]. Aus diesen Daten kann für die 5-Jahres-Prävalenz ausschließlich eine Angabe für das Harnblasenkarzinom (C67) entnommen werden, während für die Inzidenz Daten für die Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66) sowie der Harnblase (C67) und der Urethra bzw. sonstiger Harnorgane (C68) zur Verfügung stehen [43].

Basierend auf den Angaben des ZfKD kann im Folgenden zunächst der Anteil von Patient:innen mit Urothelkarzinom und anschließend das Patientenkollektiv mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ermittelt werden (cf. Abbildung 3-2).

²Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel®, sodass sich Rundungsdifferenzen in Bezug auf die im Dossier angegebenen Werte ergeben können.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68, 2019) basierend auf den Angaben des ZfKD [43]

Bezeichnung (ICD-10-GM-Code)	5-Jahres-Prävalenz 2019 ¹			Inzidenz 2019 ^{1,2}		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
KARZINOME DER ABLEITENDEN HARNWEGE (C65 – C68)³						
Nierenbecken (C65)	–	–	–	808	575	1.383
Ureter (C66)	–	–	–	516	304	820
Harnblase (C67)	39.139	12.135	51.274	13.243	4.791	18.034
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	–	–	–	688	302	990
Urethra (C68.0)	–	–	–	–	–	–
Summe (C65 – C68)	–	–	–	15.255	5.972	21.227
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten						
¹ Keine Altersbeschränkung						
² Wenn für eine Altersgruppe weniger als 5 Fälle bekannt sind, veröffentlicht das ZfKD aus Datenschutzgründen keine genaue Anzahl an Fällen, sondern weist lediglich < 5 Fälle aus. Die dargestellte Inzidenz (Frauen, Männer, Gesamtinzidenz) basiert auf der Addition der für die einzelnen Altersgruppen veröffentlichten Daten. Für die Summierung wurde bei Vorliegen von < 5 Fällen ein Wert von 5 angenommen. Somit sind die dargestellten absoluten Inzidenzangaben geringfügig überschätzt.						
Die Angaben wurden einer Online-Abfrage beim ZfKD vom 30.06.2025 entnommen.						

Prävalenz

Gemäß ZfKD lag die 5-Jahres-Prävalenz für das **Harnblasenkarzinom (C67)** im Jahr 2019 bei 39.139 Fällen für Männer und 12.135 für Frauen. Die gesamte **5-Jahres-Prävalenz** betrug demnach **51.274** Fälle (*cf.* Tabelle 3-4) [43].

Für die 5-Jahres-Prävalenz der Karzinome außerhalb der Harnblase berichtet das ZfKD keine Zahlen. In der S3-Leitlinie wird geschätzt, dass Urothelkarzinome zu 90 % in der Harnblase und zu 10 % außerhalb der Harnblase vorkommen [1, 44]. Dieser Prozentsatz wird im Folgenden übernommen und als Spanne auf die Prävalenz von C67 angerechnet, um die Prävalenz aller Karzinome der ableitenden Harnwege abzubilden. So ergibt sich als absoluter **Ausgangswert** eine **5-Jahres-Prävalenz** von insgesamt **51.274 – 56.971³** Fällen bzw. 39.139 – 43.488 Fällen für Männer und 12.135 – 13.483 Fällen für Frauen.

Um im Folgenden den Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit aller Harnblasenkarzinome bzw. aller Karzinome der ableitenden Harnwege zu ermitteln, werden die zur Verfügung stehenden Daten aus einzelnen Landeskrebsregistern herangezogen und gemittelt, da das ZfKD hierzu keine bundesweiten Daten veröffentlicht (*cf.* Tabelle 3-5). Diese Berechnung des prozentualen Anteils der Patient:innen mit Urothelkarzinom wird analog zu der Erstbewertung im Jahr 2022 vorgenommen. Angaben zu den Anteilen der Patient:innen mit

³ Rechnung: 51.274 = 90 %; 56.971 = 10 %; Obere Spanne: 56.971 = 51.274 + 5.697

Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome lassen sich in den Landeskrebsregistern von Bayern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Hessen und Hamburg finden.

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

Krebsregister ¹	Datenstand	Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome	
		Männer	Frauen
Bayern ² [45]	2013 – 2014	95,6 %	92,3 %
Niedersachsen ² [46]	2017 – 2018	89,7 %	81,6 %
Nordrhein-Westfalen [47]	2017	81,0 %	73,0 %
Rheinland-Pfalz ^{2,4} [48]	2020	92,6 %	89,0 %
Saarland [49]	2018/2019	89,0 %	
Schleswig-Holstein ^{2,5} [50]	2019	93,6 %	83,9 %
Mecklenburg-Vorpommern ³ [51]	2008 – 2018	92,2 %	
Sachsen ⁵ [52]	2019	94,3 %	89,3 %
Hessen [53]	2016	90,9 %	
Hamburg ² [54]	2018	87,6 %	86,7 %
Mittelwert		90,7 %	86,8 %
¹ Spezifizierungen der jeweiligen Register wurden angegeben sofern verfügbar. ² Berücksichtigt C67, D09.0, D41.4 ³ Berücksichtigt wurden Angaben zu 8120/3: Übergangszellkarzinom o.n.A. und 8130/3: Papilläres Übergangszellkarzinom ⁴ Ohne <i>Death Certificate Only</i> -Fälle ⁵ Berücksichtigt wurden Angaben zu <i>in situ</i> Neubildungen (Nichtinvasive papilläre Übergangszellkarzinome, Übergangszellkarzinome <i>in situ</i>) sowie Plattenepithel- und Übergangsepithelkarzinome (Übergangszellkarzinome o. n. A., Papilläre Übergangszellkarzinome)			

Der Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Harnblasenkarzinome beträgt gemäß der Landeskrebsregisterdaten im Mittel 90,7 % für Männer bzw. 86,8 % für Frauen (*cf.* Tabelle 3-5). Basierend auf diesen gemittelten Angaben erfolgt die Berechnung der absoluten Anzahl der Patient:innen mit Urothelkarzinom innerhalb der Harnblasenkarzinome bzw. innerhalb der angegebenen Spanne. Dabei wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Urothelkarzinome an den Harnblasenkarzinomen gleich ist zum Anteil an den Karzinomen der ableitenden Harnwege. Diese Berechnung ergibt für das **Urothelkarzinom** eine **5-Jahres-Prävalenz von 46.032 – 51.147** Fällen, wobei diese Angabe 35.499 – 39.443 Fälle bei Männern und 10.533 – 11.704 Fälle bei Frauen umfasst.

Im Weiteren wurde der Anteil an Patient:innen mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom, d. h. mit $\geq$ pT2 nach TNM-Klassifikation (*cf.* Abschnitt 3.2.1), innerhalb der Patient:innen mit

Urothelkarzinom ermittelt [1]. Gemäß ZfKD hatten 53,3 % der Männer und 65,3 % der Frauen im Zeitraum 2013 – 2014 ein Harnblasenkarzinom (C67) im Stadium $\geq pT2^4$ [55]. Unter der Annahme, dass sich die Anteile der Patient:innen mit $\geq pT2$ unabhängig von der Lokalisation für das Urothelkarzinom gleich verhalten, ergibt sich für die **5-Jahres-Prävalenz** des **muskelinvasivem Urothelkarzinoms** eine Fallzahl von **25.799 – 28.666** bzw. von 18.921 – 21.023 männlichen und 6.878 – 7.642 weiblichen Fällen.

Eine zusammenfassende Darstellung der Herleitung der Prävalenz findet sich in der folgenden Abbildung 3-2.

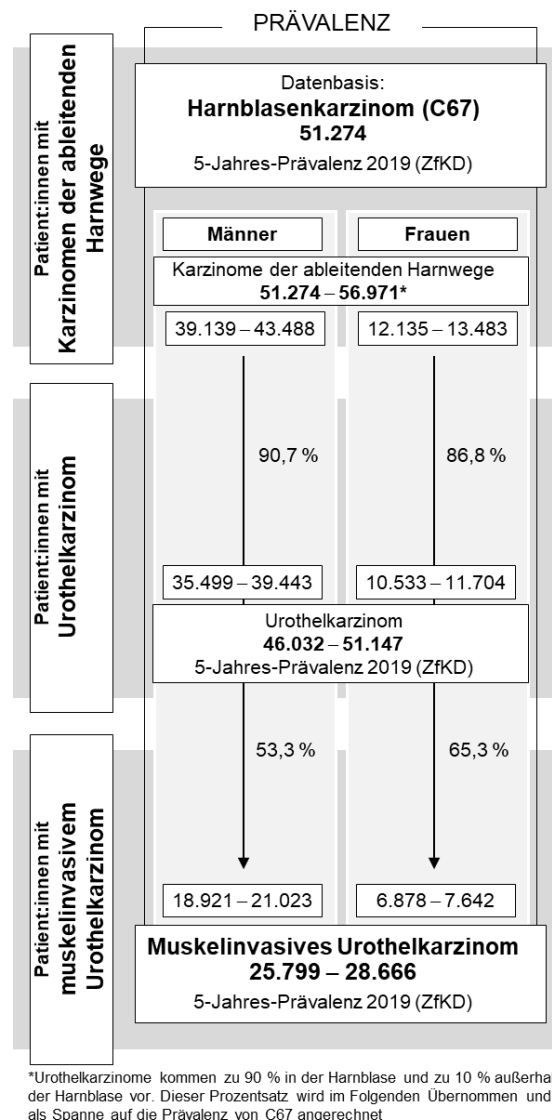


Abbildung 3-2: Herleitung der Prävalenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung]

⁴Es handelt sich um den Anteil $\geq pT2$ an $T1 - T4$.

Inzidenz

Für die Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege stellt das ZfKD ebenfalls epidemiologische Daten zur Verfügung (*cf.* Tabelle 3-4). Maßzahlen liegen dabei sowohl für die Karzinome des Nierenbeckens (C65) und des Ureters (C66) als auch für die Harnblase (C67) und die Urethra bzw. sonstige Harnorgane (C68) vor. Folglich kann die Bestimmung der Inzidenz auf Basis der summierten Inzidenzen der Karzinome der ableitenden Harnwege berechnet werden. Auf die Berechnung einer Spanne wie für die Prävalenz kann daher an dieser Stelle verzichtet werden. Zwar liegen für die Inzidenz bereits berichtete Zahlen aus dem Jahr 2023 vor, da für die 5-Jahresprävalenz die aktuellsten Angaben zum Zeitpunkt der Datenbankabfrage (am 30.06.2025) jedoch aus dem Jahr 2019 stammen, werden aus Gründen der Konsistenz für die Inzidenz ebenfalls Angaben aus dem Jahr 2019 herangezogen. Im Jahr 2019 wurden für die Karzinome der ableitenden Harnwege insgesamt 15.255 inzidente Fälle für Männer sowie 5.972 inzidente Fälle für Frauen gemeldet. Daraus ergibt sich für das Jahr 2019 eine **Gesamtinzidenz von 21.227 für die Karzinome der ableitenden Harnwege (C65 – C68)** (*cf.* Tabelle 3-4) [43].

Die Berechnung der Inzidenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms auf Basis der vom ZfKD zur Verfügung gestellten Daten erfolgt analog zur Bestimmung der Prävalenz (*cf.* vorheriger Abschnitt). Abweichend hiervon wird für die Bestimmung des Anteils des Urothelkarzinoms an den Karzinomen außerhalb der Harnblase (Karzinome des Nierenbeckens (C65), des Ureters (C66), und der Urethra bzw. sonstiger Harnorgane (C68)) auf spezifische Angaben aus wissenschaftlichen Fachpublikationen und nicht auf den gemittelten Wert für das Harnblasenkarzinom aus den Landeskrebsregistern zurückgegriffen (*cf.* Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prozentuale und absolute Anteile der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege

Bezeichnung (ICD-10-GM Code)	Quelle	Prozentualer Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom ¹		Absoluter Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom ¹		
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Gesamt
Nierenbecken (C65)	Busby et al. (2006) [56]	96,6 %		781	555	1.336
Ureter (C66)	Busby et al. (2006) [56]	96,6 %		498	294	792
Harnblase (C67)	Landeskrebsregister ²	90,7 %	86,8 %	12.011	4.159	16.170
Urethra und sonst. Harnorgane (C68)	Visser et al. (2012) [57]	64,0 %		440	193	634
Summe (C65 – C68)				13.731	5.201	18.932

¹Anteil der Patient:innen mit Urothelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der ableitenden Harnwege
²Darstellung der gemittelten Angaben (cf. Tabelle 3-5)

Die Berechnung der Inzidenz des Urothelkarzinoms basierend auf den inzidenten Fällen aller Karzinome der ableitenden Harnwege sowie den in Tabelle 3-6 dargestellten Angaben, ergibt eine **Inzidenz von insgesamt 18.932 Fällen des Urothelkarzinoms** für das Jahr 2019, wobei 13.731 Fälle bei Männern und 5.201 Fälle bei Frauen auftraten.

Um innerhalb der inzidenten Fälle des Urothelkarzinoms das Patientenkollektiv mit muskelinvasivem Urothelkarzinom zu ermitteln, folgt im Anschluss analog zur Herleitung der Prävalenz die Eingrenzung des Patientenkollektivs auf Patient:innen mit $\geq pT2$ nach TNM-Klassifikation [1]. Dafür wird erneut die Annahme getroffen, dass sich die Anteile der Patient:innen mit $\geq pT2$ unabhängig von der Lokalisation des Urothelkarzinoms gleich verhalten. Basierend auf den Angaben des ZfKD für den Zeitraum 2013 – 2014, wird der Anteil der Patient:innen mit $\geq pT2$ mit 53,3 % für Männer bzw. 65,3 % für Frauen berücksichtigt [55].

Insgesamt ergibt sich so für das Jahr 2019 eine **Inzidenz von 10.715 Fällen** für das **muskelinvasive Urothelkarzinom**, mit 7.318 Fällen bei Männern und 3.396 Fällen bei Frauen.

Eine zusammenfassende Darstellung der Herleitung der Inzidenz findet sich in der folgenden Abbildung.

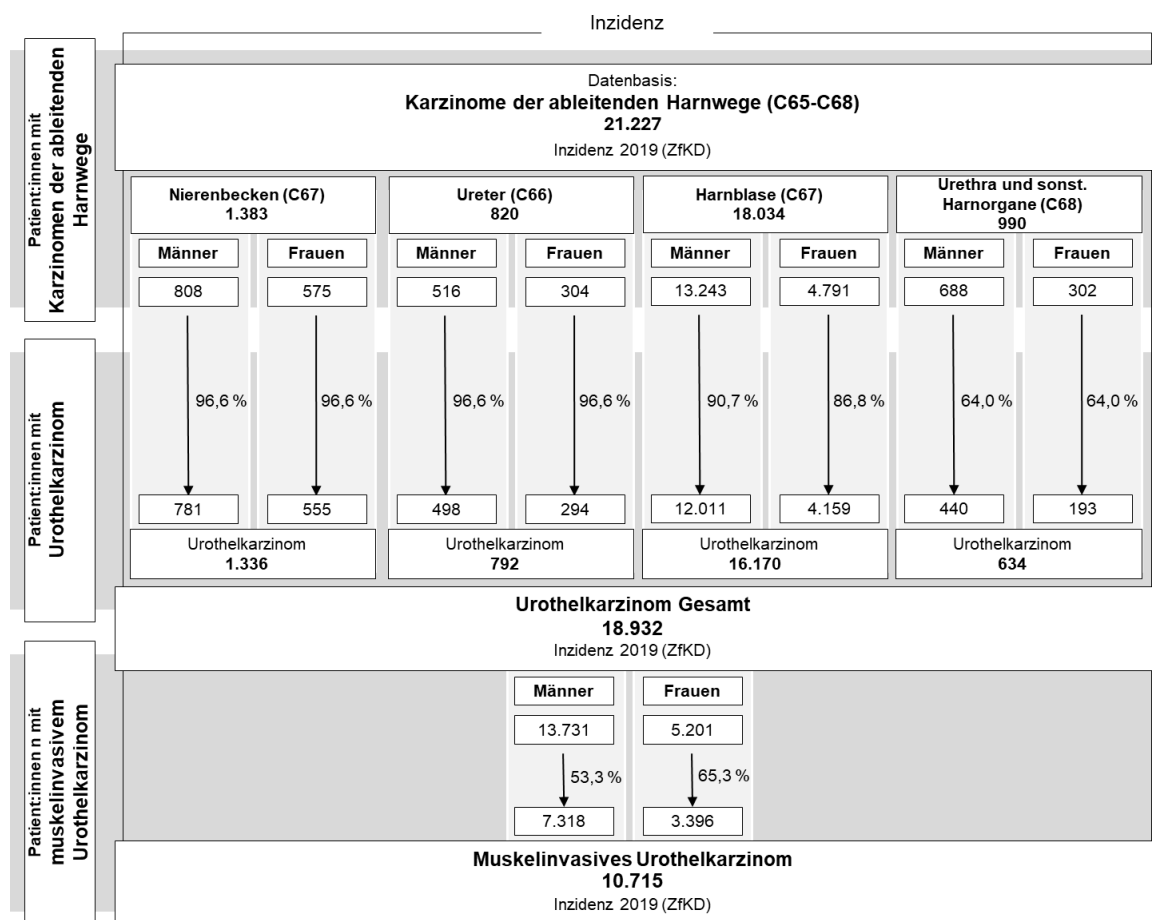


Abbildung 3-3: Herleitung der Inzidenz des muskelinvasivem Urothelkarzinoms [Quelle: Eigene Darstellung]

Alters- und Geschlechtsverteilung des Harnblasenkarzinoms

Etwa 90 % der Urothelkarzinome haben ihren Ursprung in der Blase, es handelt sich folglich um Harnblasenkarzinome, welche nahezu ausschließlich im Erwachsenenalter auftreten, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt (*cf.* Abbildung 3-4). Es zeigt sich zudem eine

starke Geschlechtsabhängigkeit der Prävalenz, so sind Männer deutlich stärker betroffen als Frauen (cf. Abbildung 3-4) [43].

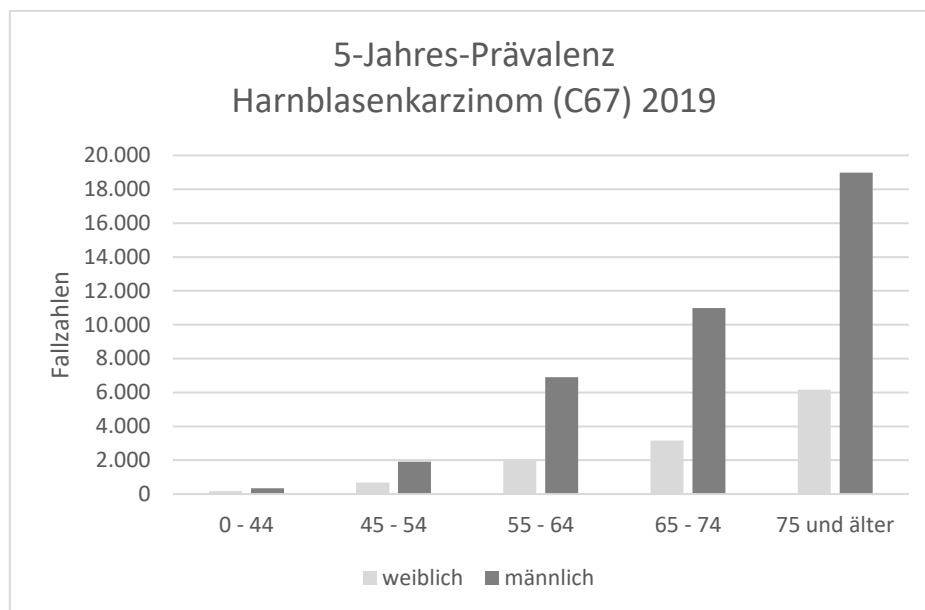


Abbildung 3-4: Darstellung der 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (C67) nach Altersgruppe und Geschlecht (2019) [43]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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)
Nivolumab (OPDIVO®)	745 – 1.274	668 – 1.142

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Bestimmung der Zielpopulation – Hintergrund

Für die vorliegende Neubewertung nach Fristablauf ist nach Festlegung des G-BA die zu bestimmende Zielpopulation für Nivolumab (cf. Abschnitt 3.1.1)

- b) Erwachsene Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Die Herleitung der Zielpopulation verläuft analog zum Nutzendossier für die Erstbewertung in einem mehrstufigen Prozess, der in Abbildung 3-5 dargestellt ist⁵. Basierend auf der vom Bundesamt für Statistik veröffentlichten Fallpauschalen-bezogenen Krankenhausstatistik (*Diagnosis Related Groups*, DRG-Statistik) für das Jahr 2023, wird für die Herleitung der Zielpopulation zunächst die Anzahl der durchgeführten vollständigen Resektionen der Harnblase und der ableitenden Harnwege im Anwendungsgebiet bestimmt [58]. Unter Berücksichtigung der anteiligen Krankheitsstadien (UICC I–IV) erfolgt im Weiteren die Einschränkung der Population auf Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko (UICC-Stadium $\geq$ III). Gemäß der vom G-BA festgelegten Teilpopulation wird im Folgenden eine Einschätzung der Anteile der Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind,

⁵Die Herleitung der Zielpopulation erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel®, so dass sich Rundungsdifferenzen in Bezug auf die im Dossier angegebenen Werte ergeben können.

vorgenommen. Abschließend wird gemäß Zulassung der Anteil der Patient:innen bestimmt, der eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweist.

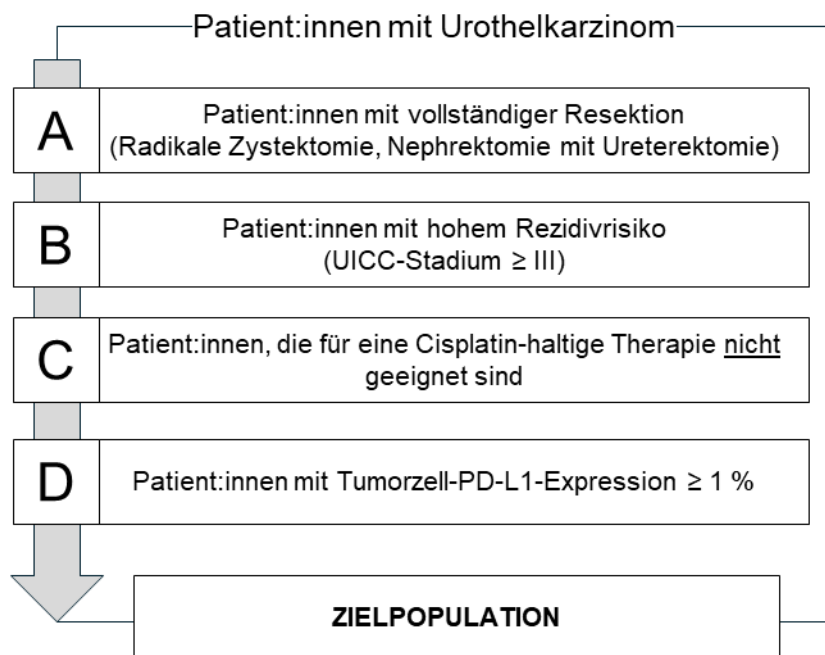


Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab (OPDIVO®) im Anwendungsgebiet muskelinvasives Urothelkarzinom, für Patient:innen die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben [Quelle: Eigene Darstellung]

Detaillierte Berechnungsschritte zur Herleitung der Anzahl an Patient:innen sind dem beigefügten Excel-Modell zu entnehmen ⁶ [42].

A: Patient:innen mit vollständiger Resektion (Radikale Zystektomie, Nephrektomie mit Ureterektomie)

Als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation wurde die aktuellste, vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) erhobene DRG-Statistik für das Jahr 2023 herangezogen. In der Erhebung sind Daten aller Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) unterliegen, berücksichtigt. Es werden alle Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) auf Ebene des OPS-Endstellers (ohne Duplikate auf Ebene des kodierbaren Endpunktes) der im Berichtsjahr aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patient:innen nach Altersgruppen und Geschlecht erhoben und veröffentlicht [58].

In Abhängigkeit der Lokalisation des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (Harnblase vs. obere Harnwege) wird bei Patient:innen eine *radikale Zystektomie* (OPS-Code: 5-576) oder eine

⁶Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte ungerundet mithilfe von Microsoft® Excel®, sodass sich Rundungsdifferenzen in Bezug auf die im Dossier angegebenen Werte ergeben können.

Nephrektomie mit Ureterektomie (OPS-Code: 5-554) als operative Standardtherapie vorgenommen (cf. Abschnitt 3.2.1). Die Durchführung einer *Ureterektomie ohne Nephrektomie* wird beim muskelinvasiven Urothelkarzinom in der Regel nicht vollzogen, so dass diese im Weiteren keine Berücksichtigung findet.

Bei etwa 90 % der betroffenen Patient:innen ist das Urothelkarzinom in der Harnblase lokalisiert. Da die radikale Zystektomie zudem nahezu ausschließlich bei Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom durchgeführt wird, kann mit Hilfe der DRG-Statistik eine präzise Einschätzung der tatsächlichen Fallzahlen vorgenommen werden. Im Jahr 2023 wurden insgesamt 7.144 radikale Zystektomien bei erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre) gemeldet. Von den insgesamt 7.144 radikalen Zystektomien bei erwachsenen Patient:innen wurden 5.738 (80,3 %) bei Männern und 1.406 (19,7 %) bei Frauen durchgeführt [58].

Tabelle 3-8: Anzahl der Patient:innen mit radikaler Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie gemäß der DRG-Statistik für das Jahr 2023 [58]

OPS-Code	Beschreibung	Anzahl der Patient:innen: ≥ 18 Jahre
RADIKALE ZYSTEKTOMIE		
5-576.41	Zystektomie: Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Laparoskopisch	58
5-576.40	Zystektomie: Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, beim Mann: Offen chirurgisch	214
5-576.51	Zystektomie: Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Laparoskopisch	17
5-576.50	Zystektomie: Radikale Zystektomie mit Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Offen chirurgisch	41
5-576.21	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Laparoskopisch	746
5-576.20	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Offen chirurgisch	3.775
5-576.2x	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Sonstige	21
5-576.22	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, beim Mann: Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch	23
5-576.31	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Laparoskopisch	316
5-576.30	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Offen chirurgisch	521
5-576.32	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie, unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels (potenzerhaltend), beim Mann: Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch	6

OPS-Code	Beschreibung	Anzahl der Patient:innen: ≥ 18 Jahre
RADIKALE ZYSTEKTOMIE		
Radikale Zystektomie: Männer		5.738
5-576.71	Zystektomie: Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Laparoskopisch	100
5-576.70	Zystektomie: Radikale Zystektomie mit Urethrektomie bei der Frau: Offen chirurgisch	447
5-576.61	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Laparoskopisch	141
5-576.60	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Offen chirurgisch	706
5-576.6x	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Sonstige	5
5-576.62	Zystektomie: Radikale Zystektomie ohne Urethrektomie bei der Frau: Umsteigen laparoskopisch - offen chirurgisch	7
Radikale Zystektomie: Frauen		1.406
Radikale Zystektomie: Insgesamt		7.144
NEPHREKTOMIE		
5-554.52	Nephrektomie: Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Thorakoabdominal	12
5-554.5x	Nephrektomie: Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Sonstige	6
5-554.50	Nephrektomie: Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch lumbal	396
5-554.51	Nephrektomie: Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch abdominal	383
5-554.53	Nephrektomie: Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie: Laparoskopisch oder retroperitoneoskopisch	883
5-554.b2	Nephrektomie: Nephrektomie, mit Ureterektomie: Thorakoabdominal	9
5-554.bx	Nephrektomie: Nephrektomie, mit Ureterektomie: Sonstige	12
5-554.b0	Nephrektomie: Nephrektomie, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch lumbal	491
5-554.b1	Nephrektomie: Nephrektomie, mit Ureterektomie: Offen chirurgisch abdominal	412
5-554.b3	Nephrektomie: Nephrektomie, mit Ureterektomie: Laparoskopisch oder retroperitoneoskopisch	785
Gesamt	Nephrektomie, radikal, mit Ureterektomie	3.389

Bei Patient:innen mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom der oberen Harnwege wird in der Regel eine Nephrektomie mit Ureterektomie durchgeführt. Insgesamt wurde diese Prozedur

im Jahr 2023 bei 3.389 erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre) vorgenommen. Neben dem muskelinvasiven Urothelkarzinom wird die Nephrektomie mit Ureterektomie noch aufgrund einer Reihe weiterer Indikationen, wie bspw. beim Nierenzellkarzinom, durchgeführt. Anders als bei der radikalen Zystektomie ist das muskelinvasive Urothelkarzinom nicht die vorherrschende Indikation für diese operative Maßnahme. Eine präzise Einschätzung, wie viele der Operationen für die Indikation muskelinvasives Urothelkarzinom durchgeführt wurden, ist anhand der DRG-Statistik nicht möglich. Aufgrund der großen damit verbundenen Unsicherheit wird die Anzahl der Nephrektomien mit Ureterektomie für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation daher nicht herangezogen.

Stattdessen wird folgendermaßen vorgegangen: Unter der Annahme, dass die 7.144 bei Erwachsenen durchgeführten radikalen Zystektomien 90 % der Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom abbilden (cf. Abschnitt 3.2.3), lässt sich der verbleibende Anteil von 10 % (Patient:innen mit Nephrektomie mit Ureterektomie) näherungsweise ermitteln und in Form einer Spanne berücksichtigen. Dieser Anteil beträgt in absoluten Zahlen 794, ist jedoch mit Unsicherheiten verbunden⁷. Unter Annahme desselben Geschlechterverhältnisses wie bei den Patient:innen, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, ergibt sich innerhalb der 794 Prozeduren eine Verteilung von 638 männlichen Patient:innen und von 156 weiblichen Patient:innen.

Demnach erfolgte im Jahr 2023 ausgehend von den Angaben der DRG-Statistik bei **7.144 – 7.938 Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom eine vollständige Resektion** (Männer: 5.738 – 6.376; Frauen: 1.406 – 1.562).

B: Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko (UICC-Stadium $\geq$ III)

Bei Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom wird die Inzidenz von Tumorrezidiven nach einer radikalen Zystektomie maßgeblich durch die histopathologischen Merkmale bzw. Risikofaktoren beeinflusst. Als prädiktive Faktoren für ein erhöhtes Risiko eines Tumorrezidivs weisen die deutschen Leitlinien dabei auf ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium ($\geq$ pT3) und/oder Lymphknotenbefall (pN+) hin (S. 218 in [1]).

Nach Angaben der deutschen S3-Leitlinie soll für die Stadieneinteilung unter Berücksichtigung der entsprechenden T-Kategorien die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden (S. 90 in [1]). Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko ($\geq$ pT3 oder pN+) werden hierbei durch ein UICC-Stadium von III oder höher abgebildet (cf. Tabelle 3-2). Der Anteil der Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko aus den 7.144 – 7.938 Patient:innen mit vollständiger Resektion wird entsprechend im Folgenden über das UICC-Stadium bestimmt, als Grundlage dafür dienen die Daten des ZfKD in der „Publikation Krebs in Deutschland 2019/2020“ (S. 112 in [59]). Gemäß diesen Daten liegt der Anteil von Männern mit UICC-Stadium $\geq$ III bei 49,15 % und von Frauen

⁷ Rechnung: 7.144 = 90 %; 7.938 = 100 %; 794 = 10 %

bei 52,86 %⁸. Unter Berücksichtigung dieser Anteile ergibt sich für die Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, einer vollständigen Resektion und einem hohen Rezidivrisiko eine Zahl von insgesamt **3.564 – 3.959 Patient:innen** bzw. von 2.820 – 3.134 Männern und 743 – 826 Frauen.

C: Patient:innen, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben

Allein aufgrund einer Niereninsuffizienz können 30 – 50 % der Patient:innen mit Urothelkarzinom keine Cisplatin-haltige Therapie erhalten. Da weitere Faktoren, wie bspw. verschiedene Komorbiditäten oder auch eine vorherige neoadjuvante Therapie zusätzlich dazu führen, dass Patient:innen die Voraussetzung für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht erfüllen, ist davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil höher ist. Dass die Angabe von 30 – 50 % mit Unsicherheiten verbunden ist, wurde in früheren Verfahren auch vom IQWiG bzw. G-BA angemerkt [60-62]. Aus diesem Grund erfolgte für die Erstbewertung eine systematische Literaturrecherche mit dem Ziel, die Eignung bzw. Nicht-Eignung für eine Cisplatin-haltige Therapie zu untersuchen. Im Rahmen dieser systematischen Literaturrecherche wurde basierend auf den Patient:innen mit Urothelkarzinom und pT3/pT4 in Deutschland, die eine adjuvante Therapie erhalten haben, der Anteil der Patient:innen ermittelt, die prinzipiell für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind (Nutzenbewertungsverfahren D-293 [63], [29]). Diese Angabe wird auch für das vorliegende Dossier übernommen. Der Anteil der Patient:innen mit pT3/pT4, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind, beträgt demnach 32,0 – 37,5 %. Über die Bildung des Kehrwerts ergibt sich daraus ein Anteil von 62,5 – 68,0 % Patient:innen mit pT3/pT4, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind. In dieser Angabe sind auch Patient:innen beinhaltet, die aufgrund einer neoadjuvanten Cisplatin-haltigen Therapie nicht für eine Cisplatin-haltige adjuvante Behandlung in Frage kommen.

Basierend auf den Angaben aus dem vorherigen Schritt ergibt sich für die Patient:innen, die für eine **Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben**, eine Zahl von **2.227 – 2.692 Patient:innen**⁹, bzw. 1.763 – 2.131 Männer und 464 – 562 Frauen.

D: Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Für die Ermittlung von Angaben, die für die Einschränkung der Population auf Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % verwendet werden können, wurde für die Erstbewertung im Jahr 2022 eine orientierende Recherche durchgeführt, welche für die Neubewertung aktualisiert wurde. Im Rahmen dieser Recherche konnte weiterhin keine Quelle

⁸ Da Patienten mit Stadium I in der Regel keine radikale Zystektomie bzw. Nephrektomie mit Ureterektomie erhalten, werden diese Patienten hier nicht berücksichtigt. Entsprechend wurden die vom ZfKD veröffentlichten Angaben zu Patienten mit Stadium $\geq$ III umgerechnet, da diese sich auf die Gesamtpopulation, d. h. Patienten mit Stadium I, II, III und IV (= 100 %) beziehen. Dafür wurden die Anteile so umgerechnet, dass sie sich insgesamt auf die Stadien II, III und IV beziehen (= 100 %).

⁹ Rechnung: $3.564 \times 62,5 \% = 2.227$; $3.959 \times 68,0 \% = 2.692$

identifiziert werden, die Angaben zum Anteil der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ für das vorliegenden Anwendungsgebiet macht. Übersichtsarbeiten mit Angaben zum Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren liegen zwar inzwischen vor, wie beispielsweise die Veröffentlichung von Maiorano *et al.*, beziehen sich jedoch ausschließlich auf spätere Therapielinien (Erst- und Zweitlinie) des metastasierten Urothelkarzinoms [64]. Daher werden die in dieser Veröffentlichung aufgeführten Ergebnisse nicht direkt herangezogen, sondern dienen als Basis für eine weiterführende Recherche, um neben der Erstlinie des metastasierten Settings auch weitere Studien im neoadjuvanten, adjuvanten oder perioperativen Setting zu berücksichtigen.

Aus diesem Grund werden analog zur Erstbewertung im Folgenden Angaben zum Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren früherer Nutzenbewertungsverfahren in der gleichen onkologischen Entität (Urothelkarzinom) herangezogen. Die Auswahl wurde beschränkt auf Studien für Wirkstoffe, welche die frühe Nutzenbewertung bereits durchlaufen haben oder aktuell durchlaufen. Sollten in den Nutzendossiers die entsprechenden Angaben nicht vorhanden sein, wurde alternativ der EPAR herangezogen, um den Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren zu bestimmen. Die identifizierten Studien sind in Tabelle 3-9 aufgeführt.

In der Zulassungsstudie CA209-274 beträgt der Anteil an Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ 39,8 %. Da für die Studie jedoch ein prädefinierter Anteil an Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ rekrutiert wurde, wird diese Studie nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-9: Angaben für den Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren in Studien im Anwendungsgebiet „Urothelkarzinom“

Wirkstoff (G-BA Verfahren)	Verfahrens- start	Studie	Patienten in der Studie (N)	Anteil PD-L1 positiv (%) ^a	Angabe in
Nivolumab (D-293)	01.07.2017	CA209-275	270	45,9 [65 (S. 28)]	TC $\geq 1\%$
Pembrolizumab (D-311)	15.09.2017	KEYNOTE 045	526	31,2 [66 (S. 70)]	CPS ≥ 10
Pembrolizumab (D-311; D-424)	15.09.2017 01.01.2019	KEYNOTE 052	370	29,7 [67 (S. 91)]	CPS ≥ 10
Atezolizumab (D-419)	01.01.2019	IMvigor210	119	26,9 [68 (S. 107)]	IC $\geq 5\%$
Avelumab (D-646)	01.03.2021	JAVELIN Bladder 100	700	51,1 [69 (S. 82)]	positiv ^b
Pembrolizumab (D-661)	01.04.2021	KEYNOTE 361	1.010	47,2 [70 (S. 72)]	CPS ≥ 10
Enfortumab Vedotin (D-790)	01.06.2022	EV-301	608	57,6 [71 (S. 127)]	CPS ≥ 10
Nivolumab (D-1081)	01.07.2024	CA209-901	608	36,3 [72 (S. 70)]	TC $\geq 1\%$

Wirkstoff (G-BA Verfahren)	Verfahrens- start	Studie	Patienten in der Studie (N)	Anteil PD-L1 positiv (%) ^a	Angabe in
Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin (D-1103; D-1107)	01.10.2024	EV-302 / KEYNOTE A39	886	57,3 [73 (S.88)]	CPS ≥ 10
Durvalumab (D-1227)	01.08.2025	NIAGARA	1.063	53,8 [74 (S. 57)]	TC ≥ 1 %
Nach Patientenzahlen gewichteter Durchschnitt bis einschließlich 2019			33,5 %		
Nach Patientenzahlen gewichteter Durchschnitt bis einschließlich 2025			47,3 %		
Spanne			33,5 % – 47,3 %		
PD-L1: Programmed Death-Ligand 1					
a. Sofern in der entsprechenden Quelle nur eine Angabe für die Studienarme separat zu entnehmen ist, wurde der Durchschnitt gewichtet nach Patient:innen in den jeweiligen Studienarmen für die gesamte Studienpopulation berechnet.					
b. Folgende Kriterien bedingten in der Studie JAVELIN Bladder 100 die Kategorisierung als PD-L1 positiv: Mindestens 25 % der Tumorzellen angefärbt, mindestens 25 % der Immunzellen falls mehr als 1 % der Fläche Immunzellen beinhaltet, oder 100 % der Immunzellen angefärbt falls maximal 1 % der Tumorrofläche Immunzellen beinhaltet [75].					

Es zeigt sich hierbei die Tendenz, dass in neueren Studien der Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren höher erscheint als in älteren Studien. Bei der Herleitung der Zielpopulation in der Erstbewertung im Jahr 2022 wurden Studien, die zu dem Zeitpunkt bereits die Nutzenbewertung durchlaufen hatten und für die eine Angabe zum Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren im jeweils zugehörigen Dossier aufgeführt wurde, herangezogen (Studien: KEYNOTE 045, KEYNOTE 052 und IMvigor210). Für die Studie CA209-275 findet sich die Angabe zwar nicht im Nutzendossier aber dafür im EPAR, sodass diese zusätzlich herangezogen werden kann. Aus diesem Grund wird als untere Spanne der nach Patientenzahlen gewichtete Durchschnitt dieser vier Studien gebildet, welcher eine eher konservative Angabe auf Basis älterer Studien darstellt. Als obere Spanne wird der gewichtete Durchschnitt aller in Tabelle 3-9 angegebenen Studien, welcher somit auch die Angaben aus neueren Studien umfasst, herangezogen. Es ergibt sich damit eine Spanne für den Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren von **33,5 % – 47,3 %**.

Die wesentliche Limitation dieser Herleitung besteht darin, dass die Definitionen für PD-L1-positiv auf unterschiedlichen Methoden und Schwellenwerten (z.B. TC $\geq$ 1 %, CPS $\geq$ 10) beruhen. Da diese nicht direkt ineinander überführbar sind, sind auch die Angaben zum prozentualen Anteil an Patient:innen mit PD-L1-positiven Tumoren mit Unsicherheiten behaftet, denen durch die Angabe einer Spanne Rechnung getragen wird.

Um die Plausibilität der gebildeten Spanne weiter zu prüfen, wurde daher zusätzlich der nach Patientenzahlen gewichtete Durchschnitt derjenigen Studien herangezogen, die den Anteil an Patient:innen mit TC $\geq$ 1 %, also Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq$ 1 %, berichten. Der hierfür

erhaltene Durchschnitt (aus den Studien CA209-275, CA209-901, NIAGARA) beträgt **47,2 %**. Dies bekräftigt, dass das obere Ende der gebildeten Spanne eine realistischere Schätzung darstellt.

Basierend auf den Angaben aus dem vorherigen Schritt ergibt sich demnach für Patient:innen, mit **Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %** insgesamt eine Zahl von **745 – 1.274 Patient:innen** bzw. 590 – 1.008 Männern und 155 – 266 Frauen.

GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung der vom Bundesamt für Statistik veröffentlichten Daten zur deutschen Bevölkerung für das Jahr 2023 sowie dem vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichten Anteil der GKV-Versicherten kann der Anteil an GKV-Patient:innen innerhalb der Zielpopulation ermittelt werden. Folgende Angaben für das Jahr 2023 werden der Berechnung zugrunde gelegt:

- Deutsche Bevölkerung über 20 Jahre¹⁰ [76]: 67.872.589
- GKV-Versicherte über 20 Jahre [77]: 60.838.679
- Prozentualer Anteil der GKV-Versicherten ≥ 20 Jahre 89,64 %.

Unter Berücksichtigung dieser Angaben ergeben sich für die Zielpopulation **668 – 1.142 GKV-Versicherte** bzw. 529 – 904 Männer und 139 – 238 Frauen

Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung

Für die Herleitung der Zielpopulation von Nivolumab wurden mehrere Annahmen getroffen, die mit Unsicherheiten verbunden sind. So liegen keine präzisen absoluten Angaben der im Anwendungsgebiet durchgeführten chirurgischen Eingriffe außerhalb der Harnblase, d. h. der Nephrektomien mit Ureterektomie, vor. Das muskelinvasive Urothelkarzinom stellt nicht die vorherrschende Indikation der Nephrektomie mit Ureterektomie dar, diese wird auch aufgrund einer Reihe weiterer Indikationen durchgeführt. Entsprechend der Angaben in der Fachliteratur, dass 90 % der Patient:innen ein Urothelkarzinom mit Lokalisation in der Harnblase haben und bei 10 % der Patient:innen das Urothelkarzinom außerhalb der Harnblase lokalisiert ist, wird die Annahme getroffen, dass bei etwa 10 % der Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom eine Nephrektomie mit Ureterektomie durchgeführt wird. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, wurde eine Spanne gebildet mit der Anzahl der radikalen Zystektomien als Untergrenze und der gleichen Zahl + 10 % angenommene Nephrektomien mit Ureterektomie als Obergrenze.

¹⁰ Um einen prozentualen Anteil möglichst nah an der für dieses Anwendungsgebiet relevanten Altersklasse (≥ 18 Jahre) zu erhalten wird die Bevölkerungszahl sowie die Anzahl GKV-Versicherte statt für alle Altersklassen für die Altersklasse ab 20 Jahren (welche in der KM6-Statistik für die GKV-Versicherten berichtet wird) herangezogen.

Bei der Herleitung der Zielpopulation wurde die Eingrenzung der Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko anhand des UICC-Stadiums ($\geq$ III) vorgenommen. Patient:innen, die zuvor bereits eine neoadjuvante Therapie erhielten, haben nach allgemeinem Konsens ebenfalls ein hohes Rezidivrisiko, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als $\geq$ ypT2 (UICC-Stadium II) oder ypN+ klassifiziert wird. Der Anteil dieser Patient:innen kann im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation nicht quantitativ berücksichtigt werden, da für Deutschland keine validen Angaben für Patient:innen mit neoadjuvanter Therapie in Verbindung mit dem postoperativen Tumorstadium vorliegen. Die Anzahl dieser Patient:innen wird als gering eingeschätzt, führt jedoch insgesamt zu einer leichten Unterschätzung der ermittelten Zielpopulation.

Des Weiteren lassen sich in der Literatur unterschiedliche Angaben über die (Nicht-)Eignung von Patient:innen für eine Cisplatin-haltige Therapie finden. Auch hieraus ergibt sich eine gewisse Ungenauigkeit, die zu leicht abweichenden absoluten Angaben führen kann.

Für die Eingrenzung der Population auf Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ konnten Angaben aus diversen Studien der gleichen onkologischen Entität (Urothelkarzinom) herangezogen werden. Diese Angaben sind mit verschiedenen Unsicherheiten verbunden. So gibt es beispielsweise verschiedene Methoden, den Grad der PD-L1-Expression zu bestimmen, die auf verschiedenen Zelltypen und auf verschiedenen Testsystemen basieren. Darüber hinaus gibt es verschiedene Scoring-Systeme zur Bewertung der PD-L1-Expression, deren unterschiedliche Berechnungsweisen einen direkten Vergleich zusätzlich erschweren. Die im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers herangezogenen Angaben basieren neben Daten zu Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ auch auf Daten zu Patient:innen mit PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen $\geq 5\%$ (IC $\geq 5\%$) sowie Patient:innen mit PD-L1-Expression gemessen sowohl auf den Tumor- als auch Immunzellen, dem *Combined Positive Score* (CPS ≥ 10). Da Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konkret für Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ indiziert ist, ist im vorliegenden Fall insgesamt von leichten Unsicherheiten für die ermittelte Zielpopulation auszugehen. Auf Basis der Studien, welche konkret Angaben für eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ machen, kann das obere Ende der gebildeten Spanne als beste Annäherung verstanden werden.

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.

Um zu ermitteln, welche Änderung der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren zu erwarten ist, wird die Berechnung der Zielpopulation für die letzten 5 zur Verfügung stehenden Jahre (auf Basis der in der DRG-Statistik gemeldeten OPS-Codes für die radikale Zystektomie für die Jahre 2019 – 2023) herangezogen (cf. Tabelle 3-10).

Für die Entwicklung der GKV-Zielpopulation über den Zeitraum von 2019 – 2023 lassen sich keine klare Tendenz für die Entwicklung und nur sehr geringe Schwankungen der

Patientenzahlen feststellen. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass die Größe der GKV-Population auch über die nächsten 5 Jahre bis zum Jahr 2030 konstant bleiben wird, die Unsicherheiten bzw. mögliche Schwankungen werden hierbei durch die Bildung der Spanne abgedeckt (cf. Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Bisherige und prognostizierte Entwicklung GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030

Jahr	GKV-Zielpopulation		
	Männer	Frauen	Gesamt
DATENBASIS			
2019	553 – 946	146 – 250	700 – 1.196
2020	539 – 921	148 – 252	686 – 1.173
2021	539 – 921	144 – 246	682 – 1.167
2022	505 – 863	149 – 255	654 – 1.118
2023	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142
PROGNOSE			
2024	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142
2025	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142
2026	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142
2027	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142
2028	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142
2029	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142
2030	529 – 904	139 – 238	668 – 1.142

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab (OPDIVO®)	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Beträchtlicher Zusatznutzen	668 – 1.142

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der im vorherigen Abschnitt hergeleiteten Zielpopulation für die Neubewertung (Patient:innen, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben). Eine weitere Einteilung der Teilpopulation wurde nicht vorgenommen, da keine Hinweise auf Effektmodifikationen vorliegen (cf. Modul 4).

Entsprechend der Herleitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 liegt für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ vor.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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.

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

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

Die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz des muskelinvasiven Urothelkarzinoms basiert auf den vom ZfKD zur Verfügung gestellten epidemiologischen Kennzahlen zum Harnblasenkarzinom bzw. zu den Karzinomen der ableitenden Harnwege für das Jahr 2019 (www.krebsdaten.de/abfrage).

Für die Eingrenzung auf Patient:innen mit Urothelkarzinom wurden die entsprechenden prozentualen Angaben der Landeskrebsregister berücksichtigt, die an entsprechender Stelle referenziert sind. Für die Eingrenzung auf Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom wurden die Literaturangaben basierend auf Daten des ZfKD zu der Verteilung der T-Stadien herangezogen, welche an entsprechender Stelle referenziert sind.

Die Herleitung der Zielpopulation erfolgte auf Basis der vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) erhobene DRG-Statistik für das Jahr 2023. Die Angaben zu Patient:innen mit Urothelkarzinom und UICC-Stadien $\geq$ III entstammen dem Jahresbericht „Krebs in Deutschland 2019/2020“ der vom ZfKD veröffentlicht wurde.

Die Einschränkung auf Patient:innen, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, erfolgte analog zum früheren Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab in der Indikation Urothelkarzinom (D-

293 [63], [29]) sowie der Erstbewertung in diesem Anwendungsgebiet (D-821). Dabei wurden die prozentualen Angaben der in früheren Verfahren durchgeführten Herleitungen für die Berechnung berücksichtigt.

Die Angaben zum Anteil der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ entstammen bereits abgeschlossenen oder aktuell laufenden Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Urothelkarzinom, und wurden ggf. mit ergänzenden Angaben aus dem jeweiligen EPAR ergänzt. Dabei wurden die prozentualen Angaben der in diesen Verfahren herangezogenen Studien nach Patientenzahlen gewichtet gemittelt.

Um den Anteil der GKV-Versicherten (≥ 20 Jahre) innerhalb der Zielpopulation zu ermitteln, wurde neben der Bevölkerungszahl für das Jahr 2023 (www.destatis.de) die verfügbare Anzahl von in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen (≥ 20 Jahre) für das Jahr 2023 (www.gbe-bund.de) ermittelt.

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

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. Leitlinienprogramm Onkologie (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, AWMF-Registrierungsnummer 032-038OL. [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. (2006): Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*; 49(3):466–77.
3. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG (2006): Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *The Journal of urology*; 176(2):486–92.
4. Gartrell BA, Sonpavde G (2013): Emerging drugs for urothelial carcinoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs*; 18(4):477–94.
5. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. (2005): Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 23(21):4602–8.

6. Cancer Research UK (2018): Stages of bladder cancer. [Zugriff: 05.11.2025]. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/stages>.
7. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2020): MAK- und BAT-Werte-Liste 2020. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2020/Iss1/Doc001/mbwl_2020_deu.pdf.
8. Bolt HM, Golka K (2007): Berufsbedingte Krebserkrankungen - Altlasten oder aktuelle Bedrohung? Dtsch Med Wochenschr; 132(4):133–4.
9. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. (2000): Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. International journal of cancer; 86(2):289–94.
10. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2004): Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://publications.iarc.fr/publications/media/download/2637/ed53d5896888e090c2f9bd5f34d8d8d1d6547a25.pdf>.
11. Abol-Enein H (2008): Infection: is it a cause of bladder cancer? Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum; 42(Suppl 218):79–84.
12. Hendry WF, Manning N, Perry NM, Whitfield HN, Wickham JEA (1981): The effects of a haematuria service on the early diagnosis of bladder cancer. In: Bladder cancer: Principles of combination therapy. London (England): Butterworths 19–25.
13. Massey BD, Nation EF, Gallup CA, Hendricks ED (1965): Carcinoma of the Bladder: 20-year Experience in Private Practice. The Journal of urology; 93:212–6.
14. Wallace DM, Harris DL (1965): Delay in treating bladder tumours. Lancet (London, England); 2(7407):332–4.
15. Carson CC, 3rd, Segura JW, Greene LF (1979): Clinical importance of microhematuria. Jama; 241(2):149–50.
16. Fracchia JA, Motta J, Miller LS, Armenakas NA, BerrySchumann G, Greenberg RA (1995): Evaluation of asymptomatic microhematuria. Urology; 46(4):484–9.
17. Golin AL, Howard RS (1980): Asymptomatic microscopic hematuria. The Journal of urology; 124(3):389–91.
18. Cox CE, Cass AS, Boyce WH (1969): Bladder cancer: a 26-year review. The Journal of urology; 101(4):550–8.
19. Turner AG, Hendry WF, Williams GB, Wallace DM (1977): A haematuria diagnostic service. British medical journal; 2(6078):29–31.
20. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF (1977): Clinical Observations on Sixty-nine Cases of in Situ Carcinoma of the Urinary Bladder. Cancer Research; 37(8 Part 2):2794–8.
21. European Association of Urology (EAU) (2025): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [Zugriff: 10.09.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf>.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer - Version 2.2025 — October 10, 2025. [Zugriff: 01.11.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>.

23. Waingankar N, Jia R, Marquee KE, Audenet F, Sfakianos JP, Mehrazin R, et al. (2019): The impact of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy on conditional survival among patients with muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology*; 37(9):572.e21–e28.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf.
25. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. (2006): Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *The Journal of urology*; 176(6):2414–22.
26. Accord Healthcare B. V. (2011): Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Eldefrawy A, Soloway MS, Katkoori D, Singal R, Pan D, Manoharan M (2012): Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: The likelihood of initiation and completion. *Indian J Urol*; 28(4):424–6.
28. Rehman S, Crane A, Din R, Raza SJ, Shi Y, Wilding G, et al. (2013): Understanding Avoidance, Refusal, and Abandonment of Chemotherapy Before and After Cystectomy for Bladder Cancer. *Urology*; 82(6):1370–5.
29. Bristol Myers Squibb (BMS) (2017): Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom.
30. Bristol Myers Squibb (BMS) (2021): Systematische Literatursuche zum Anteil von Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie bei Urothelkarzinom – Update.
31. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. (2006): Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*; 107(3):506–13.
32. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. (2017): Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 18(3):312–22.
33. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. (2016): Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*; 17(11):1590–8.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS ≥ 5 , HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11070/2024-12-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1081_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10315/2024-03-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-982_TrG.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10058/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-956_TrG.pdf.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10059/2023-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-957_TrG.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8901/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-823_TrG.pdf.
40. Kim HS, Seo HK (2018): Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investigative and clinical urology*; 59(5):285–96.
41. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. (2021): Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 22(4):525–37.
42. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): Excel-Modell zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet "Erwachsene Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion" in der Nutzenbewertung von Nivolumab (OPDIVO®).
43. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2025): Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des

- Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
44. Bochner BH, Hansel DE, Efstathiou JA, Konety B, Lee CT, McKiernan JM, et al. (2017): Urinary Badder. In: AJCC Cancer Staging Manual 8th ed ed Chicago. Springer Nature; 757–65.
45. Geiss K, Hakimhashemi A, Hornung C, Lovric A, Meyer M, Petsch S, et al. (2020): Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters, Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf.
46. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen (EKN), Klinisches Krebsregister Niedersachsen (KKN), Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen (2020): Krebs in Niedersachsen, Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/wp-content/uploads/2022/08/JB2020-EKN-KKN-KLast-Gesamt.pdf>.
47. Brücher V, Kajüter H, Khil L, Krieg V, Kühling L, Mattauch V, et al. (2020): Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2017. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Jahresbericht_2017_final_1.pdf.
48. Krebsregister Rheinland-Pfalz (2020): Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2020/21. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2020/KRB2020_Web.pdf.
49. Krebsregister Saarland (2021): Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen, Harnblasenkarzinom (C67). [Zugriff: 14.04.2022]. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/ergebnisse-auswertungen/>.
50. Krebsregister Schleswig-Holstein (2022): Krebsregister Schleswig-Holstein: Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte>.
51. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (2021): Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern, Diagnosejahre 2008-2018 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www.kkr-mv.de/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>.
52. Gemeinsame Geschäftsstelle der klinischen Krebsregister in Sachsen (2021): Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2010 – 2019. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/Jahresbericht_KKR_Sachsen_2021.pdf.
53. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (2020): Krebs in Hessen 2020, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.

54. Hamburgisches Krebsregister (2020): Hamburgisches Krebsregister: Harnblase (ICD-10 C67, D09.0, D41.4). [Zugriff: 03.03.2022]. URL: <https://www.hamburg.de/krebsregister/>.
55. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB (2018): Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe; 24(1):6–13.
56. Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB, et al. (2006): Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. Urology; 67(3):518–23.
57. Visser O, Adolfsson J, Rossi S, Verne J, Gatta G, Maffezzini M, et al. (2012): Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. European journal of cancer; 48(4):456–64.
58. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2025): Datenabfrage im InEK Datenbrowser: Datenlieferung DRG 2023 gruppiert nach 2024. [Zugriff: 25.06.2025]. URL: datenbrowser.inek.org/.
59. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Pembrolizumab (Urothelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2073/2017-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Pembrolizumab_D-311.pdf.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4571/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-661.pdf.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5689/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-821.pdf.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab; Verfahrensnummer D-293. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3170/2017-12-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-293_BAnz.pdf.
64. Maiorano BA, Di Maio M, Cerbone L, Maiello E, Procopio G, Roviello G, et al. (2024): Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Network Open; 7(3):e241215–e.
65. European Medicines Agency (EMA) (2017): Assessment report OPDIVO, Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0019. [Zugriff: 15.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
66. MSD Sharp & Dohme GmbH (2017): Modul 4 B - Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten. [Zugriff:

- 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2072/2017-09-06_Modul4B_Pembrolizumab.pdf.
67. MSD Sharp & Dohme GmbH (2017): Modul 4 A - Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2071/2017-09-06_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
68. Roche Pharma AG (2018): Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Atezolizumab (Tecentriq®) - Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden und deren Tumoren eine PD-L1 Expression $\geq 5\%$ aufweisen. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2834/2018-12-19_Modul4A_Atezolizumab.pdf.
69. Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH (2021): Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Avelumab (Bavencio®) - Avelumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie des Urothelkarzinoms. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4498/2021-02-17_Modul4A_Avelumab.pdf.
70. MSD Sharp & Dohme GmbH (2021): Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4570/2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
71. Astellas Pharma GmbH (2022): Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Enfortumab Vedotin (PADCEV™) - Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5803/2022_05_24_Modul_4A_Enfortumab_Vedotin.pdf.
72. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2024): Modul 4 Y - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (OPDIVO®) - Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7762/2024_06_19_Modul4Y_Nivolumab.pdf.
73. MSD Sharp & Dohme GmbH (2024): Modul 4 A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8036/2024_09_24_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
74. European medicines Agency (EMA) (2025): Assessment report - Imfinzi - [Zugriff: 18.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
75. Powles T, Park Se H, Voog E, Caserta C, Valderrama Begoña P, Gurney H, et al. (2020): Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 383(13):1218–30.
76. Bundesamt für Statistik (Destatis) (2025): Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>.
77. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): KM 6-Statistik. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.

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 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	In Zyklen: alle 2 Wochen 240 mg Max. 12 Monate	26	1	26
		oder			
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	In Zyklen: alle 4 Wochen 480 mg Max. 12 Monate	13	1	13
		In Zyklen: alle 2 Wochen 600 mg Max. 12 Monate	26	1	26
		oder			
		In Zyklen: alle 4 Wochen 1.200 mg Max. 12 Monate	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatinhaltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich			
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Nivolumab (OPDIVO®) - Infusionslösung

Das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (OPDIVO®) kann entsprechend der Fachinformation einmal alle 2 Wochen oder einmal alle 4 Wochen als intravenöse Gabe verabreicht werden. Die Dosierung für den zweiwöchigen Zyklus beläuft sich auf 240 mg i.v., während sie sich für den vierwöchigen Zyklus auf 480 mg i.v. beläuft [1].

Aufgrund der Befristung der adjuvanten Therapie auf zwölf Monate werden nur diejenigen Zyklen berücksichtigt, die innerhalb von 12 Monaten abgeschlossen werden können. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema für die intravenöse Gabe ergeben sich pro Jahr 26 Behandlungen in einem zweiwöchigen Zyklus oder 13 Behandlungen in einem vierwöchigen Zyklus. Entsprechend ergeben sich 26 bzw. 13 Behandlungen mit Nivolumab OPDIVO® i.v. in einem Jahr.

Nivolumab (OPDIVO®) - Injektionslösung

Das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (OPDIVO®) kann entsprechend der Fachinformation einmal alle 2 Wochen oder einmal alle 4 Wochen als subkutane Gabe verabreicht werden. Die Dosierung für den zweiwöchigen Zyklus beläuft sich auf 600 mg s.c., während sie sich für den vierwöchigen Zyklus auf 1.200 mg s.c. beläuft [2].

Aufgrund der Befristung der adjuvanten Therapie auf zwölf Monate werden nur diejenigen Zyklen berücksichtigt, die innerhalb von 12 Monaten abgeschlossen werden können. Basierend auf dieser Angabe und dem in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschema für die subkutane Gabe ergeben sich pro Jahr 26 Behandlungen in einem zweiwöchigen Zyklus oder 13 Behandlungen in einem vierwöchigen Zyklus. Entsprechend ergeben sich 26 bzw. 13 Behandlungen mit Nivolumab OPDIVO® s.c. in einem Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Das Vorgehen des beobachtenden Abwartens gestaltet sich patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zum Behandlungsmodus und zu Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr nicht möglich.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient:in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	26	240 mg (2 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)	6.240 mg (52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)
		oder		
		13	480 mg (4 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)	6.240 mg (52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg OPDIVO®)
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung		26	600 mg (1 Packung mit einer Durchstechflasche à 600 mg OPDIVO®)	15.600 mg (26 Packungen mit einer Durchstechflasche à 600 mg OPDIVO®)
		oder		
		13	1.200 mg (2 Packungen mit einer Durchstechflasche à 600 mg OPDIVO®)	15.600 mg (26 Packungen mit einer Durchstechflasche à 600 mg OPDIVO®)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:in in Tabelle 3-13 erfolgt anhand der Dosierungsangabe in der Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Nivolumab (OPDIVO®) - Infusionslösung

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®)[1]. Die Dosierung von Nivolumab nach Fachinformation sieht für die Behandlung alle 2 Wochen eine Dosierung von 240 mg i.v. vor. Für die Behandlung alle 4 Wochen sieht die Fachinformation eine Dosierung von 480 mg i.v. vor. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch

von 6.240 mg als intravenöse Gabe. Das entspricht einem Verbrauch von 52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 120 mg Nivolumab OPDIVO® Infusionslösung.

Nivolumab (OPDIVO®) - Injektionslösung

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung entstammen der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®)[2]. Die Dosierung von Nivolumab nach Fachinformation sieht für die Behandlung alle 2 Wochen eine Dosierung von 600 mg s.c. vor. Für die Behandlung alle 4 Wochen sieht die Fachinformation eine Dosierung von 1.200 mg s.c. vor. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 15.600 mg als subkutane Gabe. Das entspricht einem Verbrauch von 52 Packungen mit einer Durchstechflasche à 600 mg Nivolumab OPDIVO® Injektionslösung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten gestaltet sich patientenindividuell unterschiedlich. Daher sind konkrete Angaben zu benötigten Arzneimitteln oder sonstigen Therapien nicht möglich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	OPDIVO® (12 ml = 120 mg) 10 mg/ml 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 17197047, AVP: 1.539,71 €	1.453,30 € [1,77 € ¹ ; 84,64 € ²]
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung	OPDIVO® (5 ml = 600 mg) 120 mg/ml 1 Durchstechflasche, N1 PZN: 19269294, AVP: 3.021,74 €	2.850,69 € [1,77 € ¹ ; 169,28 € ²]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
PZN: Pharmazentralnummer AVP: Apothekenverkaufspreis = Apothekenabgabepreis ¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt) ² Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) Stand Lauer-Taxe: 01.11.2025		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung

Sämtliche Informationen zu Preisen und berücksichtigten Abschlägen wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die Preisabfrage erfolgte letztmalig am 01.11.2025. Es wurden zur Ermittlung der realen Kosten sofern zutreffend folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt entsprechend § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf., in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt von 10 %)

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde für die

intravenöse und die subkutane Darreichungsform jeweils die kostengünstigste Packung oder Packungskombination, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauches notwendig sind, für die gesetzliche Krankenversicherung herangezogen. Mit den Preisen in Tabelle 3-14 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

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

Tabelle 3-15 Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen	AM-Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg			
	OPDIVO® 120 mg 1 Durchstechflasche	1.453,30 € [1,77 € ¹ ; 84,64 € ²]	52 Packungen	75.571,60 €
	Behandlungsschema: alle 4 Wochen 480 mg			
	OPDIVO® 120 mg 1 Durchstechflasche	1.453,30 € [1,77 € ¹ ; 84,64 € ²]	52 Packungen	75.571,60 €
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung	Behandlungsschema: alle 2 Wochen 600 mg			
	OPDIVO® 600 mg 1 Durchstechflasche	2.850,69 € [1,77 € ¹ ; 169,28 € ²]	26 Packungen	74.117,94 €
	Behandlungsschema: alle 4 Wochen 1.200 mg			
	OPDIVO® 600 mg 1 Durchstechflasche	2.850,69 € [1,77 € ¹ ; 169,28 € ²]	26 Packungen	74.117,94 €
Summe Nivolumab: 74.117,94 € - 75.571,60 €				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich			
¹ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)				
² Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)				

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 3-16 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 3-16: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung		Entfällt	Entfällt	Entfällt

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Anwendung des Arzneimittels gemäß Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend. Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient:in)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Entfällt	Entfällt
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung		Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich	

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert.

Die Angaben zu den sonstigen GKV-Leistungen ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel aus der Fachinformation von Nivolumab (OPDIVO®). Entsprechend der Fachinformation ist bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Handhabung zu achten [1]. Für die Zubereitung der Infusion mit Nivolumab (OPDIVO®) fällt somit entsprechend der Anlage 3 der Hilfstaxe mit Stand vom 01.05.2025 der pauschale Zuschlag von 100,00 € pro applikationsfertige Zubereitung an [4].

Tabelle 3-19 Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Anwendung Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit	100,00 €
Quelle: Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe [4]	

Tabelle 3-20 Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl sonstiger GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Behandlungsschema: alle 2 Wochen 240 mg		
	100,00 €	26	2.600 €
	Behandlungsschema: alle 4 Wochen 480 mg		
	100,00 €	13	1.300 €
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich		

Die in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 gelisteten sonstigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe (Stand: 01.05.2025) entnommen.

Sonstige GKV-Leistungen***Nivolumab (OPDIVO®) - Infusionslösung***

Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, ergeben sich 26 bzw. 13 Behandlungen mit Nivolumab als intravenöse Gabe pro Patient:in pro Jahr. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Nivolumab (OPDIVO®) hergestellt werden [1]. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalem Antikörper ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [4]. Bei einem Behandlungsschema alle 2 Wochen entspricht dies Jahreskosten von 2.600,00 €. Bei einem Behandlungsschema alle 4 Wochen entspricht dies Jahreskosten von 1.300,00 €.

Nivolumab (OPDIVO®) - Injektionslösung

Für die Behandlung mit Nivolumab als subkutane Gabe fallen keine sonstigen GKV-Leistungen an.

Beobachtendes Abwarten

Zu den möglichen sonstigen GKV-Leistungen der zVT beobachtendes Abwarten können, wie bereits erläutert, keine konkreten Angaben gemacht werden.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient:in)

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	75.571,60 €	Entfällt	1.300 € - 2.600 €	76.871,60 € - 78.171,60 €
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung		74.117,94 €	Entfällt	Entfällt	74.117,94 €
Summe Nivolumab: 74.117,94 € - 78.171,60 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich			

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.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Nivolumab ist indiziert für die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion. Bei dem zugrundeliegenden Teilanwendungsgebiet für die Neubewertung handelt es sich um Patient:innen, die für eine adjuvante Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben. Basierend auf der Darstellung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 sollen im Folgenden die zu erwartenden Versorgungsanteile beschrieben werden.

Es ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität nicht für alle Patient:innen der Zielpopulation eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab indiziert ist. Gründe dafür können neben der allgemeinen Konstitution auch das Vorliegen anderer Grunderkrankungen sein. Zudem kommen individuelle Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patient:innen und/oder Ärzten hinzu, die ebenfalls zur Ablehnung einer Therapie mit Nivolumab führen können.

Nachfolgende Gründe könnten bei einem Teil der Patient:innen in der Zielpopulation gegen eine Therapie mit Nivolumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung der Patient:innen gegen eine Immuntherapie mit Nivolumab wegen des substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofils oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs betroffener Patient:innen und da mögliche Nebenwirkungen bekannt und gut behandelbar sind, ist davon auszugehen, dass nur wenige Patient:innen sich aus diesen Gründen gegen eine Therapie mit Nivolumab entscheiden werden.
- Präferenzen des Arztes oder der Patient:innen für ältere Therapiealternativen aufgrund bestehender Erfahrungswerte bei der Behandlung des Harnblasenkarzinoms.
- Entscheidung für Best-Supportive-Care, zum Beispiel aufgrund des Allgemeinzustandes.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Nivolumab listet als einzige Kontraindikation die Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff sowie anderer Bestandteile des Präparats auf [1, 2]. Es wird angenommen, dass dies lediglich eine sehr geringe Anzahl von Patient:innen betrifft.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, bestand bis zur Zulassung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 keine alternative adjuvante Behandlungsoption. Folglich stellt Nivolumab für diese Patient:innen, die nicht für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, die derzeit einzige wirksame und gut verträgliche Therapieoption für die adjuvante Therapie dar. Daher wird Nivolumab in den einschlägigen deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien für diese Therapiesituation empfohlen und hat sich seitdem als Therapiestandard etabliert [5-7].

Aufgrund der ausgeprägten Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit wird bereits ein großer Teil der Patient:innen in diesem zugrundeliegenden Teilanwendungsgebiet mit Nivolumab behandelt und es ist auch davon auszugehen, dass dies auch in der Zukunft weiterhin der Fall sein wird. Jedoch wird bei Patient:innen mit ausgesprochen schlechtem Allgemeinzustand voraussichtlich von der Einleitung einer Immuntherapie mit Nivolumab abgesehen. Insgesamt lässt sich jedoch nicht quantifizieren, wie groß der Anteil der Patient:innen sein wird, der mit Nivolumab therapiert wird.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die adjuvante Behandlung von Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach vollständiger Resektion wird voraussichtlich überwiegend in spezialisierten Tumorzentren und bei niedergelassenen Onkologen stattfinden. Es ist anzunehmen, dass Nivolumab im Kontext der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms im Krankenhaus fast ausschließlich im Rahmen der ambulanten Behandlung (§§ 116, 116a, 116b, 117 SGB V in Verbindung mit der Arzneimittelversorgung nach § 129a SGB V) verabreicht wird. Der Einsatz von Nivolumab im stationären Versorgungsbereich wird daher in diesem Anwendungsgebiet als gering eingeschätzt.

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

Auf den perspektivischen Einsatz von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms nehmen – wie zuvor dargestellt – zahlreiche Faktoren Einfluss. Entsprechend ist eine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Insgesamt ist anzunehmen, dass die überwiegende Mehrheit der Patient:innen, die für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, Nivolumab erhalten 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.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch

Die Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer sowie dem Jahresdurchschnittsverbrauch für Nivolumab wurden den Fachinformationen entnommen.

Angaben zu Kosten der Arzneimittel

Die Preisangaben entstammen der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 01.11.2025. Die resultierenden Apothekenverkaufspreise sind gemäß der Arzneimittelpreisverordnung (www.gesetze-im-internet.de) berechnet worden. Die Berechnung der Kosten ist darüber hinaus im Detail in einer Excel-Tabelle dargestellt [8].

Angaben zu Versorgungsanteilen

Die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden den Fachinformationen von Nivolumab, den Studienberichten der pivotalen Studie CA209-274 sowie weiteren Literaturstellen entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

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 3.3.7 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. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 600 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie). [Zugriff: 28.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11578/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1149_TrG.pdf.
4. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2025): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Stand 1. Mai 2025. [Zugriff: 07.11.2025]. URL: 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.
5. European Association of Urology (EAU) (2025): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [Zugriff: 10.09.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, AWMF-Registrierungsnummer 032-038OL. [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer - Version 2.2025 — October 10, 2025. [Zugriff: 01.11.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>.
8. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): Berechnung der Jahrestherapiekosten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab [1, 2].

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Testung

Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf der durch einen Test mittels eines IVDs (In-vitro-Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung beurteilten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO [Infusionslösung] beträgt entweder 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen je nach Indikation und Patientengruppe.

[...]

Falls Patienten mit Melanom, RCC, EC, GEJC oder MIUC (adjuvante Behandlung) von der 2-wöchentlichen Gabe von 240 mg umgestellt werden sollen auf 480 mg alle 4 Wochen, soll die erste 480 mg-Dosis zwei Wochen nach der letzten 240 mg-Dosis verabreicht werden. Dagegen soll ein Patient, der von der 4-wöchentlichen Gabe von 480 mg umgestellt werden soll auf 240 mg alle 2 Wochen, die erste 240 mg-Dosis vier Wochen nach der letzten 480 mg-Dosis verabreicht bekommen.

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

[...]

OPDIVO in Kombination mit Cabozantinib

[...]

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab und Chemotherapie

[...]

OPDIVO in Kombination mit Chemotherapie

[...]

Die empfohlene Dosis OPDIVO Injektionslösung beträgt entweder Nivolumab 600 mg alle 2 Wochen oder 1200 mg alle 4 Wochen.

Falls Patienten von der 2-wöchentlichen Gabe von 600 mg umgestellt werden sollen auf 1200 mg alle 4 Wochen, soll die erste 1200 mg-Dosis zwei Wochen nach der letzten 600 mg-Dosis verabreicht werden. Dagegen sollen Patienten, die von der 4-wöchentlichen Gabe von 1200 mg umgestellt werden sollen auf 600 mg alle 2 Wochen, die erste 600 mg-Dosis vier Wochen nach der letzten 1200 mg-Dosis verabreicht bekommen.

Dauer der Behandlung

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

Für die adjuvante Behandlung beträgt die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO 12 Monate.

[...]

Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgröße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen für OPDIVO als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 3-22 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben. Bei einer Verabreichung von Nivolumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln lesen Sie die Fachinformationen der entsprechenden Kombinationsmittel bezüglich Dosierung.

Tabelle 3-22: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination [mit Ipilimumab]

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3 - OPDIVO-Monotherapie - OPDIVO + Ipilimumab ^a	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^b fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Ausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Ausschlag Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Immunvermittelte Myokarditis	Grad 2 Myokarditis	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen		Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist ^c
	Grad 3 oder 4 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des <i>National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)</i> , Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). ^a Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab, sollte eine Diarrhö oder Kolitis vom Grad 3 während der zweiten Behandlungsphase (Nivolumab-Monotherapie) nach der Kombinationstherapie auftreten. ^b Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4. ^c Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Auftreten einer immunvermittelten Myokarditis ist unbekannt.		

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

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

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

[...]

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

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

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

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

Für Anweisungen zur Zubereitung und Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6. der Fachinformation [1].

OPDIVO-Injektionslösung ist zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Es ist wichtig, das Etikett der Durchstechflasche zu prüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die richtige Formulierung (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung verabreicht werden.

OPDIVO-Injektionslösung ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen und darf nur als subkutane Injektion in den angegebenen Dosen verabreicht werden. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Injektionslösung benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

Verabreichen Sie den gesamten Inhalt der Spritze mit der OPDIVO-Injektionslösung über einen Zeitraum von 3 bis 5 Minuten in das subkutane Gewebe von Bauch oder Oberschenkel. Die Dosis sollte nicht auf zwei Spritzen und nicht auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt werden. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei nachfolgenden Injektionen. Injizieren Sie nicht in Bereiche, in denen die Haut empfindlich oder gerötet ist oder blaue Flecken aufweist, und nicht in Bereiche mit Narben oder Muttermalen. Wenn die Verabreichung der OPDIVO-Injektionslösung unterbrochen wird, kann sie an derselben Stelle oder an einer anderen Stelle fortgesetzt werden.

Während der Behandlung mit OPDIVO-Injektionslösung sollten andere Arzneimittel zur subkutanen Verabreichung vorzugsweise an anderen Stellen injiziert werden.

Anweisungen zur Verwendung und Handhabung der OPDIVO-Injektionslösung vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation [2].

[...]

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Wenn Nivolumab in Kombination angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformationen der anderen Arzneimittel der Kombinationstherapie. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Kombination OPDIVO mit Cabozantinib vergleichbar häufig aufgetreten wie bei der Nivolumab-Monotherapie. Daher gilt die folgende Richtlinie bei immunvermittelten Nebenwirkungen für die OPDIVO-Komponente der Kombination, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

Bei Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung (autoimmune disease, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne bestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrundeliegenden AID auf, die jedoch meistens leicht und beherrschbar waren.

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

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

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit

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

Immunvermittelte Kolitis

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

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

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

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltender Diarrhö oder Kolitis soll mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

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

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

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, soll die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonsubstitutionstherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse soll auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit

Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollen weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonsubstitutionstherapie angewandt wird.

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

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

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1 % der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis, myasthenes Syndrom, aseptische Meningitis, Enzephalitis, Gastritis, Sarkoidose, Duodenitis, Myositis, Myokarditis, Rhabdomyolyse und Myelitis. Nach Markteinführung wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Hypoparathyreoidismus und nicht-infektiöser Zystitis berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen soll eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je

nach Schweregrad der Nebenwirkung soll die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

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

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

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

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

In der Nachbeobachtungszeit von Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nach der Behandlung mit intravenös verabreichtem Nivolumab eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten hatten, wurden Fälle von akuter *Graft-versus-Host*-Krankheit (GvHD, Spender-gegen-Empfänger-Krankheit) und transplantatbezogener Mortalität (*transplant related mortality*, TRM) festgestellt. Die sorgfältige Abwägung des potenziellen Nutzens einer allogenen HSZT und des möglicherweise erhöhten Risikos von transplantatbezogenen Komplikationen soll einzelfallbezogen erbracht werden. Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die nach allogener HSZT mit intravenös

verabreichtem Nivolumab behandelt wurden, rasch einsetzende und schwere Ausprägungen der GvHD, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Behandlung mit Nivolumab kann das Risiko schwerer GvHD und Todesfälle bei Patienten erhöhen, die zuvor eine allogene HSZT hatten, vor allem bei Patienten mit GvHD in der Vorgeschichte. Der Nutzen einer Behandlung mit Nivolumab soll bei diesen Patienten gegenüber dem möglichen Risiko abgewogen werden.

Infusionsreaktionen (intravenöse Formulierung)

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

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Adjuvante Behandlung des Urothelkarzinoms

Patienten mit einem anfänglichen Performance-Status ≥ 2 (ausgenommen Patienten mit einem anfänglichen Performance-Status von 2, die keine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten haben und für eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht geeignet sind), Anzeichen der Erkrankung nach Operation, aktiver Autoimmunerkrankung, oder Erkrankungen, die eine systemische Immunsuppression erfordern, wurden von der klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des Urothelkarzinoms ausgeschlossen.

Ohne weitere Daten soll Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos im individuellen Einzelfall mit Vorsicht angewendet werden.

[...]

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät [OPDIVO Infusionslösung]

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

OPDIVO [Injektionslösung] enthält Polysorbat 80 (E 433)

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Polysorbat 80 pro 5-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 5 mg/10 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Patientenkarte

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Arten von Wechselwirkungen*Systemische Immunsuppression*

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene/ Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des

Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.

Fertilität

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

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

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollen Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

OPDIVO Infusionslösung:

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E 421)

Diethylentriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

OPDIVO Injektionslösung:

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

Histidin

Histidinhydrochlorid-Monohydrat

Saccharose

Pentetsäure

Polysorbat 80 (E 433)
Methionin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

[OPDIVO Infusionslösung:]

Nach der Zubereitung der Infusion

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

Tabelle 3-23: Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung

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

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

[OPDIVO Injektionslösung:]

Aufbewahrung in der Spritze

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel nach dem Aufziehen von der Durchstechflasche in die Spritze sofort verwendet werden, da das Arzneimittel keine

antimikrobiellen Konservierungsmittel und keine Bakteriostatika enthält. Wenn die OPDIVO-Injektionslösung nicht sofort verwendet wird, kann sie in eine Spritze aufgezogen im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C, vor Licht geschützt bis zu 7 Tage und/oder bei einer Raumtemperatur von 20 °C bis 25 °C und Umgebungslicht bis zu 8 Stunden aufbewahrt werden. Die Injektionslösung ist zu entsorgen, wenn die Aufbewahrungsdauer diese Grenzen überschreitet. Bei der Vorbereitung der Spritze für die Injektion ist auf eine aseptische Handhabung zu achten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

[OPDIVO Infusionslösung:]

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

[OPDIVO Injektionslösung:]

Aufbewahrungsbedingungen nach Vorbereitung der Spritze, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[OPDIVO Infusionslösung:]

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

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

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

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

[OPDIVO Injektionslösung:]

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Butylkautschuk-Stopfen und Aluminiumverschluss mit einer orangefarbenen Flip-Off-Kunststoffkappe, die 5 ml Injektionslösung enthält.

Packung mit einer Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

[OPDIVO Infusionslösung:]

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

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

Nivolumab-Monotherapie

Die verordnete Dosis für den Patienten ist 240 mg oder 480 mg unabhängig vom Körpergewicht, jedoch in Abhängigkeit von der Indikation.

[...]

Zubereitung der Infusion

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

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

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

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

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

SCHRITT 1

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

SCHRITT 2

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

Anwendung

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

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

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

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

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

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

Entsorgung

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

[OPDIVO Injektionslösung:]Vorbereitung der Spritze

OPDIVO-Injektionslösung ist nur zur Einmalanwendung bestimmt und ist gebrauchsfertig.

OPDIVO-Injektionslösung darf NICHT verdünnt und nicht mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

OPDIVO-Injektionslösung ist kompatibel mit Polypropylen, Polycarbonat, Polyethylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid, Fluorethylen-propylen und Edelstahl.

OPDIVO-Injektionslösung sollte eine klare bis opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung sein. Vor der Anwendung ist die Lösung einer Sichtprüfung zu unterziehen und zu verwerfen, falls sie eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.

Durchstechflasche nicht schütteln.

Für die Entnahme des Arzneimittels aus der Durchstechflasche werden eine Spritze und eine Transferkanüle benötigt. OPDIVO-Injektionslösung kann subkutan mit einer hypodermischen Injektionsnadel mit 23 G – 25 G oder einem subkutanen Verabreichungsbesteck (z. B. Flügel-/Butterfly-Kanüle) verabreicht werden.

Wenn eine Dosis von 600 mg verabreicht werden soll, bringen Sie 1 Durchstechflasche auf Raumtemperatur und ziehen dann 5 ml OPDIVO-Injektionslösung in die Spritze auf.

Wenn eine Dosis von 1200 mg verabreicht werden soll, bringen Sie 2 Durchstechflaschen auf Raumtemperatur und ziehen dann 10 ml OPDIVO-Injektionslösung in die Spritze auf.

Die hypodermische Injektionsnadel darf erst unmittelbar vor der Verabreichung auf die Spritze aufgesetzt werden, um ein Verstopfen zu vermeiden.

Es wird empfohlen, die zubereitete Dosis sofort zu verwenden.

Falls eine Aufbewahrung erforderlich ist (siehe Abschnitt 6.3), ist die Spritze vor der Aufbewahrung mit einer Spritzenkappe zu verschließen.

Bei einer Aufbewahrung im Kühlschrank muss die Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Entsorgung

In der Durchstechflasche verbliebene Restmengen der Lösung sind zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [3].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [3].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [3]:

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [3].

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

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

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

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

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

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).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

- **Die Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:
- Die Behandlung mit OPDIVO kann das Risiko erhöhen für:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
 - Immunvermittelte Endokrinopathien
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen
- Anzeichen oder Symptome der Gesundheitsrisiken und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Kontaktinformationen des OPDIVO-verschreibenden Arztes

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von BMS umgesetzt, indem eine Patientenkarte erstellt wurde [4]. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-24: Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um den Beitrag von Ipilimumab zu der Wirksamkeit und Toxizität der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab weiter aufzuklären, muss der Zulassungsinhaber eine Studie durchführen und die Ergebnisse einreichen. Diese randomisierte klinische Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab gegenüber der Nivolumab-Monotherapie bei Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil und mit einem angemessenen Spektrum an PD-L1-Expressionsleveln vergleichen. Diese Studie soll gemäß eines genehmigten Protokolls durchgeführt werden.	Bis 28. Februar 2026
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber OS-Daten einer zweiten Interimsanalyse und die finale OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209-577 vorlegen.	Bis 30. Juni 2025
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als neoadjuvante Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten der finalen OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209-816 vorlegen.	Bis 30. Juni 2025
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der zweiten Interimsanalyse und der finalen OS-Analyse der Phase-3-Studie CA209-274 für die PD-L1- $\geq 1\%$ -Population vorlegen.	Bis 31. Dezember 2027
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nivolumab als adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die OS-Daten aus der ersten Interims-OS-Analyse der Phase-III-Studie CA209-76K vorlegen.	Bis 31. März 2029

Beschreibung	Fällig am
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Langzeitwirksamkeit von OPDIVO in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung gefolgt von OPDIVO als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie CA209-77T, einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie, vorlegen.	Bis 30. Juni 2027

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die Version 40.2 des RMP ist von der EMA akzeptiert und derzeit gültig.

Im EPAR werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [5]:

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

Als wichtige potenzielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und das Risiko einer Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) unter Nivolumab nach allogener HSZT genannt.

In die Rubrik fehlende Informationen werden die Patientengruppen mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, und Langzeitdaten bei jugendlichen Patienten ≥ 12 Jahren (nur iv) aufgeführt [5].

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studie CA184-557 vor. Die Studie CA184-557 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Langzeit-Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen, die entweder mit Ipilimumab, Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Rahmen des Dutch Melanoma Treatment Registry behandelt werden. Der finale Studienbericht

dieser freiwilligen Sicherheitsstudie nach Zulassung soll im 4. Quartal 2023 eingereicht werden.[5].

Das CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) ist der Auffassung, dass die vom Zulassungsinhaber eingereichte Zusammenfassung des Pharmakovigilanzsystems die Anforderungen des Artikels 8(3) der EU Direktive 2001/83/EC erfüllt [5].

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten [5]

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8; • Patientenkarte	Keine
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3.	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Risiko einer GvHD unter Nivolumab nach allogener HSZT	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine
Langzeitsicherheit bei jugendlichen Patient:innen ab 12 Jahren	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
HSZT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen;		

Umsetzung der Maßnahmen durch BMS

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

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

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

- Brustkorb (Herz und Lunge): Atembeschwerden, Husten, Keuchen, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen (verstärkte Wahrnehmung Ihres Herzschlags)
- Bauch (Magen und Darm): Durchfall (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leber: Gelbfärbung der Augen oder Haut (Gelbsucht), Schmerzen in der rechten Bauchseite
- Nieren: veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Hormonproduzierende Drüsen (einschließlich Diabetes): Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Fatigue (Müdigkeit), Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z. B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit), übermäßiger Durst, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Schwäche, Benommenheit, Depression, Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, veränderte Urinausscheidung (Menge, Häufigkeit)
- Haut: Ausschlag, Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Andere: Schwäche, Fatigue (Müdigkeit), verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine, Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Verwirrtheit, Benommenheit, Muskelschmerzen, Steifheit, dunkler Urin, schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab jederzeit während oder Monate nach Ende der Therapie auftreten können[4].

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformationen [1, 2], die Produktinformation und der EPAR [5]. Des Weiteren wurde die Patientenkarte für OPDIVO® herangezogen [4].

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. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 600 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency (EMA) (2025): PAR - Product Information OPDIVO;
4. Bristol Myers Squibb (BMS) (2020): OPDIVO® Patientenkarte; Version 12.0; Stand: Mai 2020;
5. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report. OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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 3-26 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 3-26 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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nivolumab (OPDIVO®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung			
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Infusionstherapie	„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „Opdivo ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen.“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	Ja
2	PD-L1-Testung	„PD-L1-Testung Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollten die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf einer mittels validierten Tests bestätigten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „Beurteilung des PD-L1-Status“	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.“ (Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	
Nivolumab (OPDIVO®) Injektionslösung			
1	Behandlungseinleitung und -überwachung / Injektionstherapie	„Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „OPDIVO-Injektionslösung ist zur subkutanen Anwendung vorgesehen.“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	Ja
2	PD-L1-Testung	„PD-L1-Testung Falls im Anwendungsgebiet angegeben, sollen die Patienten für eine Behandlung mit OPDIVO basierend auf der durch einen Test mittels eines IVDs (In-vitro-Diagnostikum) mit CE-Kennzeichnung beurteilten Tumor-PD-L1-Expression selektiert werden. Wenn das IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“ (Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) „Beurteilung des PD-L1-Status Es ist wichtig, für die Beurteilung des PD-L1-Status eine gut validierte und robuste Methode zu verwenden.“ (Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Mai 2025 [1, 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 bei.

Nivolumab (OPDIVO®) - Infusionslösung

Im Rahmen der intravenösen Anwendung von OPDIVO® fallen gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [3].

Nivolumab (OPDIVO®) - Injektionslösung

Nr. 1 Behandlungseinleitung und -überwachung / Injektionstherapie

Entsprechend der Fachinformation muss die Behandlung von einem/einer auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt/Ärztin eingeleitet und überwacht werden (cf. Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Dosierung und Art der Anwendung). Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin ist hierbei angehalten, auf unerwünschte Ereignisse wie immunvermittelte Nebenwirkungen zu achten. Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen soll zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt und bei Bedarf ein geeignetes Nebenwirkungsmanagement, ggf. einschließlich einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen, eingeleitet werden (cf. Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) [2].

Die ambulante Betreuung der intravenösen Gabe von Nivolumab (Vorbereitung von Patient:innen, Infusion und nachfolgende Überwachung) kann über die EBM-Ziffern 01510 – 01512 abgerechnet werden. Das Vorhalten der dazu notwendigen Infrastruktur wird über die Kostenpauschale 86516 der Onkologie-Vereinbarung vergütet. Beide Optionen sind für die Vergütung der subkutanen Gabe von Nivolumab aktuell ausgeschlossen [3].

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

4. Quartal 2025

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen,

Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nivolumab (OPDIVO®) - Infusionslösung

Es liegen nach Einschätzung von Bristol-Myers Squibb gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (4. Quartal 2025) abgebildet sind.

Nivolumab (OPDIVO®) - Injektionslösung

Nr. 1 Behandlungseinleitung und -überwachung / Injektionstherapie

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, ergeben sich pro Patient:in 13 oder 26 Behandlungszyklen pro Jahr mit einem Behandlungstag pro Zyklus. Demnach werden pro Jahr 13 oder 26 intravenöse Infusionen oder subkutane Injektionen verabreicht. Die Behandlungseinleitung und -überwachung fällt bei Patient:innen, die eine intravenöse Infusion oder eine subkutane Injektion erhalten, gleichermaßen an, ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur für die intravenöse Infusion über den EBM (und bei teilnehmenden Ärzt:innen die Onkologievereinbarung) abrechenbar.

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. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 600 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2025. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>.

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 3-27 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 Prüfstellung.

Tabelle 3-27: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend ¹								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ¹ Nivolumab wurde vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht. Dementsprechend ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer:innen an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsgebiet des SGB V teilgenommen haben und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer:innen nicht anzugeben. LPFV: Last patient first visit; LPI: Last patient in								

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.