

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	Ein Therapieschema bestehend aus ^b ▪ neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und: ▫ beobachtendem Abwarten - oder ▫ Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (adjuvant) wird die Studie NIAGARA herangezogen. Dabei handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) und anschließender Durvalumab Monotherapie (adjuvant) nach radikaler Zystektomie im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (Tumorstadium: T2–T4aN0/1M0), für die eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet ist.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≤ 1 und einer Kreatinin Clearance von ≥ 40 ml/min. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association-Klasse III oder IV, audiometrischer Hörverlust nach CTCAE-Grad ≥ 2 und periphere Polyneuropathie nach CTCAE-Grad ≥ 2 . Damit entsprechen die in den Ein- und Ausschlusskriterien benannten Kriterien zur Beurteilung der Cisplatin-Eignung den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie und den Empfehlungen der DGHO.

Zusätzlich durften Patientinnen und Patienten nicht mit einer systemischen Chemotherapie oder Immuntherapie vorbehandelt sein

Insgesamt wurden 1063 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab (adjuvant) (N = 533) oder zu einer Behandlung mit Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten (N = 530) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels Interactive Voice Response System (IVRS), stratifiziert nach klinischem Tumorstatus (T2N0 vs. $> T2N0$), Nierenfunktion (ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion) und Tumor Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1) Expressionsstatus nach Tumor Cell Score 25 / Immune Cells Present+ (hoch vs. niedrig / negativ).

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über 4 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin. Für beide Behandlungsarme ergeben sich Abweichungen von der Fachinformation von Cisplatin und Gemcitabin. Die radikale Zystektomie sollte für Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen innerhalb von 14 bis 56 Tagen (in medizinisch begründeten Ausnahmefällen bis zu 70 Tage) nach der letzten Dosis der

Studienmedikation der neoadjuvanten Phase erfolgen. Die adjuvante Therapie sollte 42 bis 120 Tage nach der radikalen Zystektomie beginnen. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der adjuvanten Behandlungsphase über 8 Zyklen eine fachinformationskonforme Therapie mit Durvalumab, während im Vergleichsarm keine weitere aktive Therapie erfolgte.

Die Behandlung erfolgte in der neoadjuvanten Phase für beide Behandlungsarme bis zum Abschluss der protokollmäßigen Therapie (4 Zyklen), Krankheitsprogression, die zum Ausschluss der radikalen Zystektomie führt, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder der Patientin bzw. des Patienten. In der adjuvanten Phase erfolgte die Behandlung für den Interventionsarm bis zum Abschluss der protokollmäßigen Therapie (8 Zyklen), Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder der Patientin bzw. des Patienten. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten des Interventionsarms auf den Vergleichsarm war nicht erlaubt.

Ko-primäre Endpunkte der Studie NIAGARA sind das pathologisch vollständige Ansprechen und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der adjuvanten Behandlungsphase

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Therapieschema bestehend aus neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und entweder beobachtendem Abwarten oder Nivolumab festgelegt. In der vom pU vorgelegten Studie NIAGARA wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in der adjuvanten Phase nicht aktiv für ihr Blasenkarzinom behandelt, was dem beobachteten Abwarten entspricht. Eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte und unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen war in beiden Behandlungsarmen vorgesehen.

Die in der Studie NIAGARA durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig ab. Insbesondere wird nicht auf die Sonographie eingegangen, die zur Erkennung von funktionellen Störungen des gesamten Harntrakts eingesetzt wird. Außerdem wurde eine Urinzytologie nicht standardmäßig, sondern nur, wenn klinisch indiziert durchgeführt. Zudem erfolgten Bildgebungen in der Studie NIAGARA häufiger als empfohlen. Trotz der Abweichung von den Leitlinienempfehlungen wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie NIAGARA insgesamt engmaschig und gezielt zur Erfassung des Gesundheitszustandes sowie von Rezidiven untersucht, sodass das beobachtende Abwarten in der adjuvanten Phase des Vergleichsarms insgesamt hinreichend umgesetzt wurde.

Unsicherheiten in der Studie NIAGARA

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anwendung von Gemcitabin + Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium T2 weicht von Fachinformation ab

Gemäß Fachinformation ist Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin zugelassen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms. Ein fortgeschrittenes Blasenkarzinom liegt laut Leitlinien ab einem Tumorstadium T3 vor. Eine Zulassung spezifisch für den Einsatz in der Neoadjuvanz beim Blasenkarzinom liegt nicht vor. In die Studie NIAGARA wurden Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom mit Tumorstadium T2-T4N0/1M0 eingeschlossen. Eine neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium T2 (40 % aller Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen) mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin erfolgte somit abweichend von der Zulassung. Die neoadjuvante Behandlung mit Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin von Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom entspricht jedoch den aktuellen Leitlinienempfehlungen. Daher bleibt die nicht zulassungskonforme Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tumorstadium T2 mit Gemcitabin + Cisplatin ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Länge der Behandlungszyklen mit Gemcitabin + Cisplatin weicht von Fachinformation ab

Die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom mit Gemcitabin und Cisplatin ist nicht in den jeweiligen Fachinformationen aufgeführt. Angaben zu Dosierung und Zykluslänge liegen somit nur für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium vor. Die Fachinformation von Gemcitabin sieht beim fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinom bei Kombination mit Cisplatin eine Zykluslänge von 28 Tagen mit Gabe von 1000 mg/m² Körperoberfläche Gemcitabin an den Zyklustagen 1, 8 und 15 vor. Cisplatin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben.

In der Studie NIAGARA betrug die Zykluslänge 21 Tage mit Gabe von 1000 mg/m² Körperoberfläche Gemcitabin an den Zyklustagen 1 und 8 in der neoadjuvanten Behandlung. Cisplatin wurde in einer Dosierung von 70 mg/m² an Tag 1 (alternativ mit einer Dosis von 35 mg/m² an den Tagen 1 und 8 für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dadurch ist bezogen auf Gemcitabin die Dosis je Zyklus geringer, bezogen auf Cisplatin wird die Dosis in kürzeren Abständen gegeben. In der Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network wird beschrieben, dass der Einsatz von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin in einem 21-tägigen Zyklus bevorzugt wird. Die Gabe in einem 21-Tage-Zyklus wird insgesamt als adäquat bewertet. Es ergeben sich somit keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Anwendung von Cisplatin als Split Dose

In der Studie NIAGARA konnten Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance ≥ 40 ml/min bis < 60 ml/min) Cisplatin in beiden Armen als Split Dose erhalten. Statt einer Gabe von 70 mg/m^2 Körperoberfläche an Tag 1 konnte die Dosis auf 2 Gaben von je 35 mg/m^2 an Tag 1 und an Tag 8 geteilt werden. Eine Gabe entsprechend einer Split Dose entspricht nicht den Angaben der Fachinformation, in der eine Nierenfunktion von < 60 ml/min als Kontraindikation für den Einsatz von Cisplatin aufgeführt wird. Die S3-Leitlinie sowie die Empfehlungen der DGHO führen unter dem Abschnitt der Therapie des lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem muskelinvasivem Blasenkarzinoms die Möglichkeit einer Split Dose von Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin Clearance von 40 bis 60 ml/min auf. Darüber hinaus wird im EPAR beschrieben, dass die Anwendung der Split Dose bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen einer wissenschaftlichen Beratung vom CHMP unterstützt wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung nach der Split Dose von Cisplatin bei eingeschränkter Nierenfunktion dem klinischen Versorgungsalltag entspricht.

Datenschnitte

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers zu allen Endpunkten Auswertungen zur Interimsanalyse 2 vor (aktuellster Datenschnitt vom 29.04.2024). Dieser Datenschnitt war zunächst nicht präspezifiziert und wurde erst im Studienprotokoll Version 5.0 (01.06.2021) eingeführt. Der pU begründet die Interimsanalyse 2 damit, dass die Fallzahl-Kalkulation für die gesamte ITT Population berechnet wurde, da die ursprüngliche Fallzahl-Kalkulation auf Basis der Population der Patientinnen und Patienten mit ausreichender Nierenfunktion durchgeführt wurde. Da die Interimsanalyse 1 am 14.01.2022 durchgeführt wurde und somit zeitlich nach der Änderung des Studienprotokolls liegt, ergibt sich kein Hinweis auf eine potenziell ergebnisgesteuerte Planung. Daher werden die Ergebnisse aus der Interimsanalyse 2 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht interpretierbar

Die eingesetzten Folgetherapien in der Studie NIAGARA bilden den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend ab. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, in welchem Ausmaß die Mängel in den eingesetzten Folgetherapien die Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflussen. Da beide Arme von einem unzureichenden Einsatz der Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab betroffen sind, könnte der Effekt im Gesamtüberleben erhalten bleiben. Denkbar wäre jedoch auch, dass der Effekt sich aufgrund des früheren Einsatzes einer adäquaten Folgetherapie nach Auftreten eines Rezidivs im Vergleichsarm nivelliert. Zudem bedeutet es für den Vergleichsarm, dass die Patientinnen und Patienten anders als im Interventionsarm ganz überwiegend noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben,

auch nicht in der Folgetherapie. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als nicht interpretierbar eingestuft.

Effektschätzungen zu den Endpunkten der Nebenwirkungen nicht interpretierbar

Die Effektschätzungen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar und die vorliegenden Daten ermöglichen lediglich eine qualitative Einordnung in der Gesamtabwägung. Dies ist folgendermaßen begründet.

Im Interventionsarm wurden die Patientinnen und Patienten bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (in der Regel die letzte adjuvante Studienmedikation) oder dem Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs, je nachdem, was später eintrat, beobachtet. Im Vergleichsarm war die Beobachtung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung, dem Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs oder dem letzten adjuvanten Studienbesuch, je nachdem, was später eintrat geplant. In beiden Armen wurden die Nebenwirkungen zusätzlich nur bis zur ersten Dosis einer antineoplastischen Folgetherapie erhoben. Im Vergleichsarm wurden die Nebenwirkungen im Median allerdings nur 5,3 Monate und maximal bis 8,6 Monate beobachtet. Warum die Beobachtungsdauer gegenüber dem Interventionsarms im Median mit 14,3 Monaten deutlich verkürzt ist, geht aus den vorliegenden Angaben nicht hervor. Möglich wäre, dass die Erhebungen größtenteils nur den Zeitraum von 90 Tagen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Studienmedikation abbilden und die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur in Einzelfällen noch Visiten in der adjuvanten Phase hatten. Auch aus den Kaplan-Meier-Kurven zu den verschiedenen unerwünschten Ereignis(UE)-Endpunkten ist ersichtlich, dass nach ca. 5 bis 6 Monaten im Vergleichsarm kaum noch Patientinnen und Patienten unter Risiko stehen und somit die adjuvante Phase kaum abgedeckt wird. Ab diesem Zeitpunkt fallen dann Ereignisse im Vergleichsarm wegen der stark verkürzten Beobachtungsdauer deutlich stärker ins Gewicht als Ereignisse, die zur gleichen Zeit im Interventionsarm auftreten. Es ist zudem davon auszugehen, dass sich im Vergleichsarm die wenigen noch unter Beobachtung stehenden selektierten Patientinnen und Patienten deutlich von den zensierten Patientinnen und Patienten unterscheiden.

Sowohl bei den Gesamtraten der UE-Endpunkte wie auch bei den spezifischen UE mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven bis Monat 6 nahezu deckungsgleich und beginnen sich erst ab diesem Zeitpunkt, zu trennen. Es ergeben sich teilweise große Effekte wie beispielsweise ein HR von 0,37 [0,24; 0,57] beim Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs), die ggf. nur auf wenigen späten Ereignissen im Vergleichsarm beruhen. Ähnliche Konstellationen zeigen sich bei weiteren spezifischen UEs aber beispielsweise auch bei den Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UEs. Insgesamt lässt sich angesichts der vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven nicht hinreichend sicher davon ausgehen, dass jeweils die

Proportional-Hazards-Annahme erfüllt ist. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich des Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven und den entsprechenden Effektschätzungen sind diese Effektschätzungen zu allen Endpunkten der Nebenwirkungen nicht interpretierbar. Wie beschrieben wird davon ausgegangen, dass im Vergleichsarm nahezu ausschließlich Ereignisse während der neoadjuvanten Behandlungsphase berücksichtigt werden. Um auszuschließen, dass die Effektschätzungen der Nebenwirkungen sich überwiegend durch die Ereignisse der sehr geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten ergeben, die auch nach Monat 5 bis 6 im Vergleichsarm noch unter Risiko standen, sind Sensitivitätsanalysen notwendig, in denen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie zensiert werden. Dies würde zwar bedeuten, dass unerwünschte Ereignisse, die im Interventionsarm in der adjuvanten Phase auftreten, nicht in die Auswertungen eingehen. Aber diese Analysen wäre zumindest für den ersten Zeitraum der Studie während der neoadjuvanten Phase interpretierbar.

Anhand des Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten der Nebenwirkungen ist jedoch insgesamt davon auszugehen, dass sich die Effektrichtung für die jeweiligen Endpunkte nicht umdrehen wird. Zusammenfassend kann für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen zwar keine Ausmaßbestimmung erfolgen, jedoch können die Ergebnisse qualitativ in der Gesamtabwägung berücksichtigt werden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie NIAGARA als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30], Patient Global Impression of Severity [PGIS]), zum Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS], Patient Global Impression of Change [PGIC]) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als hoch eingestuft. Grund dafür sind der hohe Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (~20 %) und eine fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Für die Endpunkte zu der Kategorie Nebenwirkungen sind die Effektschätzungen nicht interpretierbar, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt.

Für den mittels Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) erhobenen Endpunkt liegen keine geeigneten Daten vor. Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen Ergebnisse.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes über die Zeit bis zum Ereignis (Effektmaß Hazard Ratio) und das Eintreten des Ereignisses (Effektmaß Relatives Risiko) dargestellt. Beide Auswertungen umfassen jeweils die Ereignisse erstes erneutes Auftreten der Erkrankung nach radikaler Zystektomie, Durchführung einer radikalen Zystektomie aus medizinischen Gründen nicht möglich, Ablehnung einer radikalen Zystektomie durch die Patientin oder den Patienten oder intra-operatives Scheitern der radikalen Zystektomie und Tod.

Ergebnis

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS)

EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

PGIS

Für die mittels PGIS erhobene Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS und PGIC)

EQ-5D VAS

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS vor. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils für Patientinnen und Patienten mit Tumorstatus T2N0 und > T2N0 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PGIC

Für den mittels PGIC erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Rollenfunktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesen Endpunkten liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten. Für Männer ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit für Männer nicht belegt.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und weitere spezifische UEs

Die Effektschätzungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht interpretierbar. Anhand der vorliegenden Daten und der Kurvenverläufe der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich eine qualitative Einschätzung der Nebenwirkungen in der Gesamtabwägung vornehmen.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten. Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität beziehen diese sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Beginn einer Folgetherapie oder Studienabbruch).

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen negative Effekte bei 2 Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich aufgrund

einer Effektmodifikation jeweils in der Subgruppe der Frauen zeigen. Die Effektschätzungen zu den Nebenwirkungen sind nicht interpretierbar. Da auf Basis der vorliegenden Informationen jedoch angenommen wird, dass sich die Effektrichtungen nicht umkehren, können die Ergebnisse der Nebenwirkungen qualitativ in der Gesamtabwägung berücksichtigt werden. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass potenzielle Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen, wie etwa schwerwiegende und schwere immunvermittelte UEs, den Vorteil beim Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht vollständig infrage stellen werden. Allerdings wird diese Unsicherheit bei der Ausmaßbestimmung berücksichtigt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Durvalumab Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	Ein Therapieschema bestehend aus ^b ▪ neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und: ▫ beobachtendem Abwarten oder ▫ Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. c. In die Studie NIAGARA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.