

Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue rectangular background that covers the middle portion of this bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-97

Version: 1.0

Stand: 30.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2126

DOI: 10.60584/A25-97

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.07.2025

Interne Projektnummer

A25-97

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-97>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-97>.

Schlagwörter

Durvalumab, Gemcitabin, Cisplatin, Harnblasentumoren, Nutzenbewertung, NCT03732677

Keywords

Durvalumab, Gemcitabine, Cisplatin, Urinary Bladder Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03732677

Medizinisch-fachliche Beratung

- Michael Staehler, Urologische Klinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Alfred Marenbach.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Anna-Katharina Barnert
- Katharina Frangen
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Katherine Rascher
- Dominik Schierbaum
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Staehler, Michael	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.21
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.22
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.22
I 3.2 Studiencharakteristika	I.23
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.46
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.46
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.56
I 4.3 Ergebnisse	I.58
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.67
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.71
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.71
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.75
I 6 Literatur	I.79
I Anhang A Suchstrategien.....	I.82
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.83
I Anhang B.1 Morbidität.....	I.83
I Anhang B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	I.89
I Anhang B.3 Subgruppenanalysen	I.92
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.95
I Anhang D Ergebnisse zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs.....	I.107
I Anhang E Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	I.113
I Anhang F Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen.....	I.115
I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.120

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant).....	I.9
Tabelle 3: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant).....	I.21
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten.....	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.26
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.34
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.36
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.39
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten.....	I.41
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.44
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.47

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.57
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.59
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.63
Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.68
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.72
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.76
Tabelle 20: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.77
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.96
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.101
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.103
Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.105
Tabelle 25: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.107
Tabelle 26: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.110

Tabelle 27: Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten.....	I.112
Tabelle 28: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.113
Tabelle 29: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten	I.115

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben).....	I.83
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.83
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.84
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.84
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.85
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.85
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.86
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.86
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.87
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt).....	I.87
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	I.88
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC, Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf die Stufen 'Wenig schlechter [-1]', 'Etwas schlechter [-2]' oder 'Deutlich schlechter [-3]')	I.88
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.89
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.89
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.90
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.90
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.91

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.91
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Subgruppe „Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS“, Kategorie „T2N0“	I.92
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Subgruppe „Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS“, Kategorie „> T2N0“	I.92
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „männlich“	I.93
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „weiblich“	I.93
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „männlich“	I.94
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „weiblich“	I.94
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben	I.114
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs.....	I.117
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	I.117
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs	I.118
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs	I.118
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	I.119
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)	I.119

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEPI	Adverse event of possible interest
AESI	Adverse event of special interest
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	Interactive Voice Response System
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (Stand zum 05.06.2025)
- bibliografische Recherche zu Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (letzte Suche am 28.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (letzte Suche am 28.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (letzte Suche am 05.06.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (letzte Suche am 13.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
D933RC00001 NIAGARA ^d	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6,7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT NIAGARA. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NIAGARA	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom^b, für die eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet ist ▪ TNM-Stadium: T2–T4aN0/1M0^c ▪ nicht vorbehandelt mit systemischer Chemotherapie oder Immuntherapie ▪ ECOG-PS ≤ 1	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) (N = 533) Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (N = 530)	Screening: 28 Tage Behandlung: ▪ neoadjuvant (Interventions- und Vergleichsarm): bis zu 4 Zyklen oder bis Krankheitsprogression, die zum Ausschluss der radikalen Zystektomie führt, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten ▪ radikale Zystektomie ▪ adjuvant (Interventionsarm)^d: bis zu 8 Zyklen oder bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende	168 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Philippinen, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam 11/2018–laufend Datenschnitte: ▪ 14.01.2022^f ▪ 29.04.2024^g	primär: pCR, EFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. histologisch oder zytologisch nachgewiesen c. gemäß AJCC-Klassifizierung, 8. Edition d. Obwohl die radikale Zystektomie ein verpflichtender Teil der Studie ist, dürfen auch Patientinnen und Patienten des Interventionsarms, die aus medizinischen Gründen nur eine Teil-Zystektomie erhalten haben, die adjuvante Behandlung erhalten. Falls Patientinnen und Patienten die radikale Zystektomie ablehnen, dürfen sie in eine Verlängerungsphase übergehen, falls innerhalb von 56 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation der neoadjuvanten Phase auf Basis einer lokalen multimodalen Untersuchung (mindestens Zystoskopie mit Biopsie, CT / MRT) eine Komplettremission festgestellt wurde und keine zusätzliche Intervention erfolgte (seit Amendment 2 zum Studienprotokoll vom 09.12.2019). Die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms erhalten dann auch Durvalumab als Monotherapie für bis zu 8 Zyklen, die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms erhalten keine weitere Studienbehandlung (analog zur adjuvanten Phase nach Zystektomie). e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. f. präspezifizierte 1. Interimsanalyse für pCR g. finale Analyse für das EFS (erst zu Amendment 4 zum Studienprotokoll vom 01.06.2021 eingeführt) AJCC: American Joint Committee on Cancer; CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: ereignisfreies Überleben; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pCR: pathologisches vollständiges Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
NIAGARA	<u>neoadjuvante Therapie:</u> Zyklus 1–4 (jeweils 21 Tage) ▪ Durvalumab, 1500 mg, i. v. an Tag 1 ▪ Cisplatin, 70 mg/m² KOF^a, i. v. an Tag 1 ▪ Gemcitabin, 1000 mg/m² KOF, i. v. an Tag 1 und Tag 8 <u>radikale Zystektomie^b</u> <u>adjuvante Therapie^c:</u> Zyklus 1–8 (jeweils 28 Tage) ▪ Durvalumab, 1500 mg, i. v. an Tag 1	<u>neoadjuvante Therapie:</u> Zyklus 1–4 (jeweils 21 Tage) ▪ Cisplatin, 70 mg/m² KOF^a, i. v. an Tag 1 ▪ Gemcitabin, 1000 mg/m² KOF, i. v. an Tag 1 und Tag 8 <u>radikale Zystektomie^b</u> <u>adjuvante Therapie:</u> keine
Dosisanpassung: ▪ Durvalumab: keine Dosisreduktion erlaubt, bei Toxizität Dosisverzögerung^d und Therapieabbruch möglich ▪ Cisplatin / Gemcitabin: bei Toxizität Therapieabbruch und Dosisverzögerungen mit anschließender Wiederaufnahme der Therapie gemäß lokalem Standard erlaubt (einschließlich des Auslassens der Dosis an Tag 8) ▪ Bei Dosisverzögerung von einer Komponente (Durvalumab oder Cisplatin / Gemcitabin) kann die andere Komponente wie geplant fortgesetzt werden. ▪ Bei Therapieabbruch von Cisplatin / Gemcitabin aufgrund von Toxizität soll Durvalumab neoadjuvant ebenfalls abgebrochen werden^e und die radikale Zystektomie erfolgen; danach ist eine Fortsetzung von Durvalumab als Monotherapie möglich.		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung^f <u>in beiden Armen:</u> ▪ allogene Stammzelltransplantation vor Beginn der Studie ▪ immunvermittelte Therapien (Ausnahme: Bacillus-Calmette-Guérin), einschließlich z. B. andere Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Antikörper vor und während der Studie ▪ Strahlentherapie des Beckens ≤ 2 Jahre vor Randomisierung und während der Studie ▪ jegliche Chemotherapie, Prüfpräparate und biologische oder hormonelle Therapien^g als Antikrebstherapien während der Studie <u>im Interventionsarm:</u> ▪ Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor der 1. Dosis und während der Behandlung, einschließlich z. B. systemische Kortikosteroide ≥ 10 mg/Tag von Prednison oder Äquivalent, Methotrexat, Azathioprin und Tumornekrose-Faktor-α-Blocker (mit den unten genannten Ausnahmen) ▪ Tyrosinkinase-Hemmer für EGFR während der Behandlung (und 90 Tage danach nur mit Vorsicht zu verwenden) ▪ pflanzliche und natürliche Heilmittel, die eine immun-modulierende Wirkung haben können, während der Behandlung Erlaubte Vorbehandlung (in beiden Armen) und erlaubte Begleitbehandlung im Interventionsarm ▪ intranasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen ▪ Steroide ▫ kurzzeitig bei kombinierter Chemotherapie, falls die Fachinformation die Anwendung von Steroiden im Fall von Überempfindlichkeitsreaktionen vorschreibt ▫ falls klinisch indiziert zur Behandlung von Ereignissen, die nicht im Zusammenhang mit der Immuntherapie stehen (z. B. COPD, Bestrahlung, Übelkeit) ▪ immunsuppressive Medikamente ▫ zur Behandlung von Nebenwirkungen von Durvalumab ▫ als Prämedikation bei bildgebenden Verfahren (bei Patientinnen und Patienten mit Kontrastmittel-Allergien) Erlaubte Begleitbehandlung in beiden Armen ▪ jegliche anderen Medikamente zur prophylaktischen oder supportiven Therapie (z. B. Paracetamol oder Diphenhydramin), wenn von der Prüfvärztin / dem Prüfarzt verschrieben ▪ BSC (einschließlich z. B. Antibiotika, Analgetika, Wirkstoffe zur Symptomkontrolle)	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl $\geq$ 40 ml/min bis < 60 ml/min) konnte die Cisplatin-Dosis auf 35 mg/m ² KOF an Tag 1 und 35 mg/m ² KOF an Tag 8 verteilt werden. b. empfohlen zwischen 14 und 56 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation der neoadjuvanten Phase; aus medizinischen Gründen war eine Verzögerung bis maximal 70 Tage erlaubt. c. Beginn innerhalb von 120 Tagen nach der radikalen Zystektomie, aber frühestens 42 Tage danach d. in der neoadjuvanten Behandlung soll dann die Dosis ausgelassen werden und im nächsten Zyklus wieder aufgenommen werden, in der adjuvanten Behandlung können die Zyklusintervalle verkürzt werden (nicht unter 21 Tage) e. Falls nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes die Fortsetzung der neoadjuvanten Durvalumab-Therapie ohne Chemotherapie der Patientin / dem Patienten einen klinischen Nutzen bringt, kann der Sponsor darüber entscheiden, die Durvalumab-Therapie neoadjuvant fortzusetzen. f. in beiden Armen während der Behandlung mit der Studienmedikation und im Vergleichsarm während der Studienvisiten in der adjuvanten Phase g. Die gleichzeitige Anwendung einer Hormontherapie bei nicht krebsbedingten Erkrankungen ist erlaubt (z. B. Hormonersatztherapie). BSC: Best supportive Care; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CrCl: Kreatinin Clearance; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 / L2: Programmed Death-Ligand 1 / 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Studiendesign

Die Studie NIAGARA ist 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–T4aNO/1M0), für die eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet ist.

Gemäß S3-Leitlinie und den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [8,9] ist für Patientinnen und Patienten Cisplatin ungeeignet, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) $\geq$ 2
- Kreatinin Clearance $\leq$ 40 ml/min
- audiometrischer Hörverlust nach Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events (CTCAE)-Grad $\geq$ 2
- periphere Polyneuropathie nach CTCAE Grad $\geq$ 2
- Herzinsuffizienz der New-York-Heart-Association-Klasse $\geq$ III

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 . Somit 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, bestimmt mittels VENTANA PD-L1 (SP263) Assay, 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 [10]. Für beide Behandlungsarme ergeben sich Abweichungen von der Fachinformation von Cisplatin und Gemcitabin (siehe Abschnitt „Unsicherheiten in der Studie NIAGARA“) [11,12]. 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 [10], 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 die Therapie des Vergleichsarms 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.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie NIAGARA durchgeführt:

- gezielte symptombasierte körperliche Untersuchung, Erfassung von Gewicht und ECOG-PS sowie Erhebung von Laborparametern während der adjuvanten Phase zu Woche 1, 9, 17 und 25 sowie (bis auf gezielte körperliche Untersuchung) in der Nachbeobachtung bis 90 Tage nach letzten adjuvanten Studienvisite
- Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomografie) in der adjuvanten Phase 42 Tage nach radikaler Zystektomie, dann alle 12 Wochen in den ersten beiden Jahren, dann alle 24 Wochen für 3 Jahre, dann einmal jährlich bis Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Entscheidung des Sponsors oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)

Gemäß der S3-Leitlinie soll die Nachsorge die Früherkennung von Tumorrezidiven, metabolischen Veränderungen, funktionellen Störungen und den psychoonkologisch-sozialen Status umfassen [8]. Patientinnen und Patienten mit TNM-Stadium > pT3 und / oder pN sollten regelmäßige Laboruntersuchungen und Sonographie erhalten (3 und 6 Monate nach der radikalen Zystektomie, danach alle 6 Monate und ab dem 5. Nachsorgejahr jährlich. In denselben Intervallen sollten die Stomakontrolle, Anamnese von Kontinenz und Sexualfunktion sowie des psychoonkologischen Status stattfinden. Die Nachsorge mittels Bildgebung zur Detektion von Tumorrezidiven sollte 3 bis 6 Monate nach der radikalen Zystektomie erfolgen, bis zum 3. Nachsorgejahr alle 6 Monate und im 4. bis 5. Nachsorgejahr alle 12 Monate [8]. Für Patientinnen und Patienten mit TNM-Stadium ≤ pT2, pN0 und cM0 werden dieselben Untersuchungen empfohlen, die Bildgebung soll zum Teil jedoch in größeren Zeitintervallen erfolgen.

Die in der Studie NIAGARA durchgeführten Untersuchungen 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 [12]. Ein fortgeschrittenes Blasenkarzinom liegt laut Leitlinien ab einem Tumorstadium T3 vor [8,9]. 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 erfolgt 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 [8,9]. 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

Wie beschrieben ist die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom mit Gemcitabin und Cisplatin 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 [12]. 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 [12].

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 [13]. Die Gabe in einem 21-Tage-Zyklus wird insgesamt als adäquat bewertet (siehe auch [14]). 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/m² Körperoberfläche an Tag 1 konnte die Dosis auf 2 Gaben von je 35 mg/m² an Tag 1 und an Tag 8 geteilt werden. Eine Gabe entsprechend einer Split Dose entspricht nicht den Angaben der Fachinformation [11], 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 [8,9]. 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 [7]. Es wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung nach der Split Dose von Cisplatin bei eingeschränkter Nierenfunktion dem klinischen Versorgungsalltag entspricht.

Bildgebung während der neoadjuvanten Therapie

Laut S3-Leitlinie soll während der neoadjuvanten Behandlung alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um einen möglichen Progress auszuschließen [8]. In der Studie NIAGARA wurde gemäß Studienprotokoll eine Bildgebung zu Baseline und nach der neoadjuvanten Therapie (nach 4 Zyklen) durchgeführt. Die Umsetzung der Bildgebung in der Studie vor und nach der neoadjuvanten Phase werden als hinreichend adäquat eingeschätzt, sodass diese Abweichung von der Leitlinienempfehlung ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung bleibt.

Zeitpunkt der radikalen Zystektomie

In den Leitlinien liegen unterschiedliche Empfehlungen zum Zeitpunkt der radikalen Zystektomie bei Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom vor. Laut S3-Leitlinie soll die radikale Zystektomie innerhalb von 3 Monaten

nach Diagnose durchgeführt werden, wenn Patientinnen und Patienten keine neoadjuvante Therapie erhalten haben [8]. Gemäß DGHO-Empfehlungen soll eine radikale Zystektomie 4 Wochen (28 Tage) nach der neoadjuvanten Behandlung erfolgen [9]. In der Studie NIAGARA sollte die radikale Zystektomie innerhalb von 14 bis 56 Tagen (in medizinisch begründeten Ausnahmefällen bis zu 70 Tage) nach neoadjuvanter Behandlung erfolgen. In der Studie NIAGARA beträgt die mediane Zeit von Randomisierung bis zur radikalen Zystektomie 16 Wochen in beiden Behandlungsarmen. Das dritte Quartil liegt bei circa 18 Wochen in beiden Armen. Da die neoadjuvante Behandlung regulär 12 Wochen dauert (4 Zyklen à 21 Tage), wurde die radikale Zystektomie im Median 4 Wochen nach neoadjuvanter Behandlung durchgeführt. Der mediane Wert deckt sich mit den Empfehlungen der DGHO, ein Teil der Patientinnen und Patienten hat den Eingriff aber zu einem späteren als dem von der DGHO empfohlenen Zeitpunkt erhalten. Da die Leitlinien keine konkreteren Empfehlungen zum geeigneten Zeitfenster für die radikale Zystektomie geben, werden die in der Studie erfolgten Operationszeitpunkte als adäquat betrachtet.

Beginn der adjuvanten Therapie

In den Leitlinien gibt es keine generelle Empfehlung für die Durchführung einer adjuvanten Therapie nach erfolgter neoadjuvanter Therapie. Die DGHO empfiehlt die adjuvante Therapie innerhalb von 12 bis 14 Wochen nach der Zystektomie durchzuführen, wenn es keine vorangegangene neoadjuvante Therapie gab [9]. Angaben dazu wann eine adjuvante Therapie nach neoadjuvanter Therapie und Zystektomie durchgeführt werden soll sind entsprechend nicht in den Leitlinien aufgeführt. In der Studie NIAGARA sollte die adjuvante Therapie 42 bis 120 Tage nach der Zystektomie beginnen. Jedoch liegen in den Studienunterlagen keine Angaben dazu vor, wann Patientinnen und Patienten die adjuvante Therapie tatsächlich begonnen haben. Da die Leitlinien keine Empfehlung für eine adjuvante Therapie nach einer vorherigen neoadjuvanten Therapie geben, bleibt diese Unklarheit ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

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.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
NIAGARA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up ^a , Rückzug der Einwilligungserklärung ^a oder Studienende
Morbidität	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)	bis Krankheitsprogression, Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Entscheidung des Sponsors oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintritt)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	bis Wiederauftreten der Erkrankung, Beginn einer Folgetherapie oder Studienabbruch (je nachdem, was zuerst eintritt)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	bis Wiederauftreten der Erkrankung, Beginn einer Folgetherapie oder Studienabbruch (je nachdem, was zuerst eintritt)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis Wiederauftreten der Erkrankung, Beginn einer Folgetherapie oder Studienabbruch (je nachdem, was zuerst eintritt)
Nebenwirkungen	
PRO-CTCAE	90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Interventionsarm) bzw. nach der letzten adjuvanten Studienvisite (Vergleichsarm)
alle weiteren Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Interventionsarm) bzw. nach der letzten adjuvanten Studienvisite (Vergleichsarm)
a. Das Studienpersonal konnte im Falle eines Lost to Follow-up Informationen zum Überlebensstatus aus der Patientenakte im Krankenhaus / des behandelnden Arztes entnehmen oder über ein öffentliches Sterberegister abfragen. Eine Abfrage über ein öffentliches Sterberegister war auch im Falle des Rückzugs der Einwilligungserklärung möglich. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, dem Beginn einer Folgetherapie oder Studienabbruch erhoben wurden. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen sind

ebenfalls systematisch verkürzt. Gemäß Dossier gingen unerwünschte Ereignisse (UEs) in die Auswertungen ein, die im Interventionsarm 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 wurden. Im Vergleichsarm wurden UEs berücksichtigt, die 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, aufgetreten sind. In beiden Armen wurden die Nebenwirkungen zusätzlich nur bis zur ersten Dosis einer antineoplastischen Folgetherapie bzw. zum Datenschnitt erhoben.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass auch die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen – wie das Überleben bzw. das Scheitern des kurativen Therapieansatzes – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 533	Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 530
NIAGARA		
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (9)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	18 / 82	18 / 82
Region, n (%)		
Asien	151 (28)	143 (27)
Europa	265 (50)	287 (54)
Nordamerika und Australien	66 (12)	62 (12)
Südamerika	51 (10)	38 (7)
Abstammung, n (%)		
weiß	354 (66)	358 (68)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (1)	4 (< 1)
asiatisch	152 (29)	145 (27)
andere	7 (1)	1 (< 1)
fehlend	14 (3)	22 (4)
WHO/ECOG-PS bei Randomisierung, n (%)		
0	418 (78)	415 (78)
1	115 (22)	115 (22)
Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score bei Randomisierung, n (%)		
TC ≥ 1 %	291 (55)	281 (53)
TC < 1 %	242 (45)	249 (47)
Lymphknotenstatus, n (%)		
N0	505 (95)	500 (94)
N1	28 (5)	30 (6)
vorherige BCG-Therapie	31 (6)	26 (5)
Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn, n (%)		
ja	353 (66)	316 (60)
nein	173 (33)	210 (40)
fehlend	7 (1)	4 (< 1)
klinischer Tumorstatus nach IVRS, n (%)		
T2N0	215 (40)	213 (40)
> T2N0 ^a	318 (60)	317 (60)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 533	Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 530
Nierenfunktion nach IVRS, n (%)		
ausreichende Nierenfunktion	432 (81)	430 (81)
grenzwertige Nierenfunktion	101 (19)	100 (19)
Tumor PD-L1 Expressionsstatus nach TC25 / ICP+ nach IVRS ^b		
hoch ^c	389 (73)	388 (73)
niedrig / negativ ^d	144 (27)	142 (27)
Therapieabbruch in der neoadjuvanten Phase, n (%) ^e	113 (21 ^f)	137 (26 ^f)
Patientinnen / Patienten ohne Zystektomie ^g	63 (12)	84 (16)
Therapieabbruch in der adjuvanten Phase, n (%) ^{h, i}	95 (18 ^f)	–
Studienabbruch, n (%) ^j	154 (29)	197 (37)
a. beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a b. Eine Patientin / ein Patient im Durvalumab-Arm wurde laut IVRS fälschlicherweise der Gruppe mit einer hohen Tumor PD-L1 Expression zugeordnet, sollte aber nach den Daten des Zentrallabors der Gruppe mit einer niedrigen Tumor PD-L1 Expression zugeordnet werden. c. Der Tumor PD-L1 Expressionsstatus wurde mittels VENTANA PD-L1 (SP263) Assay bestimmt. Die Einstufung erfolgte als „hoch“, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: i) ≥ 25 % der Tumorzellen weisen eine PD-L1 Membranfärbung auf; ii) ICP > 1 % und IC+ ≥ 25 %; oder iii) ICP = 1 % und IC+ = 100 %. d. Eine Einstufung erfolgt als „niedrig/negativ“, wenn keine der Bedingungen unter c) erfüllt sind. e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch in der neoadjuvanten Phase im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (15 % vs. 15 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (2 % vs. 6 %), andere Gründe (3 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben 3 vs. 4 Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. f. eigene Berechnung bezogen auf randomisierte Patientinnen und Patienten g. Häufige Gründe dafür, dass die Zystektomie nicht durchgeführt wurde, im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Entscheidung der Patientin / des Patienten (6 % vs. 7 %), Progression (2 % vs. 2 %), Studienabbruch (< 1 % vs. 2 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die zu dem Zeitpunkt bereits verstorben waren (Interventionsarm: 5 [< 1 %] vs. Vergleichsarm: 8 [2 %]). h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch in der adjuvanten Phase im Interventionsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (6 %), Krankheitsrückfall (6 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (3 %), andere Gründe (2 %). Darüber hinaus haben 288 (54 %) Patientinnen und Patienten die adjuvante Therapie wie geplant beendet. i. Eine adjuvante Therapie haben im Interventionsarm 383, im Vergleichsarm 0 Patientinnen und Patienten erhalten. j. Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rückzug der Einwilligungserklärung (4 % vs. 6 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 134 [25 %] vs. Vergleichsarm: 165 [31 %]).		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 533	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 530
BCG: Bacillus Calmette-Guérin; ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; IC+: im Immun-Assay positiv gefärbte Immunzellen (Immune Cells with Staining); ICP: Immunzellen vorhanden (Immune Cells Present); IVRS: Interactive Voice Response System; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TC: PD-L1 Expression in den Tumorzellen (Tumor Cell Score); TURB: transurethrale Resektion des Blasen Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die Patientencharakteristika in der Studie NIAGARA sind zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt, etwa 52 % kamen aus der Region Europa. In beiden Behandlungsarmen wiesen 78 % aller Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 auf.

Vor Beginn der Studie hatten 66 % vs. 60 % aller Patientinnen und Patienten eine Entfernung aller sichtbaren Tumoren während einer transurethralen Resektion des Blasen Tumors. 60 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten zu Studienbeginn einen klinischen Tumorstatus > T2N0. Zudem hatten 81 % aller Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine ausreichende Nierenfunktion zu Studienbeginn.

Im Interventionsarm brachen 21 % der Patientinnen und Patienten in der neoadjuvanten Phase gegenüber 26 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie ab. Eine radikale Zystektomie wurde bei 12 % vs. 16 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm nicht durchgeführt. Der Hauptgrund dafür war in beiden Behandlungsarmen die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 533	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 530
NIAGARA		
Behandlungsdauer [Wochen] ^a		
Median [Min; Max]	neoadjuvant + adjuvant Durvalumab: 44,0 [1; 84] neoadjuvant Gemcitabin + Cisplatin: 12,2 [1; 23]	neoadjuvant: 12,0 [1; 27]
Mittelwert (SD)	neoadjuvant + adjuvant Durvalumab: 33,5 (16,3) neoadjuvant Gemcitabin + Cisplatin: 12,2 (2,4)	neoadjuvant: 11,6 (3,1)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	42,3 [0,3; 64,6]	39,6 [0; 64,7]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben) ^b		
Median [Min; Max]	34,7 [0; 60,7]	27,7 [0; 61,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik ^c		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	11,6 [0; 63,0]	9,2 [0; 62,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
PGIS		
Median [Min; Max]	11,4 [0; 63,0]	8,9 [0; 62,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC) ^c		
Median [Min; Max]	11,4 [0; 63,0]	8,9 [0; 62,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Min; Max]	11,6 [0; 63,0]	9,2 [0; 62,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen ^d		
Median [Min; Max]	14,3 [0,3; 24,6]	5,3 [0,3; 8,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
Dauer Studienphase	N = 533	N = 530
Endpunktkategorie / Endpunkt		
a. Angaben basierend auf der Safety-Population: N = 530 (Intervention) und N = 526 (Vergleich) b. Die Beobachtungsdauer ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des qualifizierenden Ereignisses (je nach Endpunkt Tod aus jeglichem Grund oder EFS Ereignis), oder für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis bis zum letzten Erhebungszeitpunkt. c. Die Beobachtungsdauer ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum letzten PRO-Erhebungszeitpunkt oder bis zum Data Cut-off, je nachdem was früher eintritt. Patientinnen und Patienten ohne einen Baseline-Wert bzw. ohne Nach-Baseline-Werte gehen mit 1 Tag in die Berechnung ein. d. Zur Definition der Beobachtungsdauer liegen diskrepante Angaben zwischen den Studienunterlagen und dem Dossier (Anhang 4 G) vor. Siehe Abschnitt I 3.2 (geplante Dauer der Nachbeobachtung). EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EFS: ereignisfreies Überleben; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer in der neoadjuvanten Behandlungsphase ist zwischen den beiden Behandlungsarmen (Interventionsarm: 12,2 Wochen; Vergleichsarm: 12,0 Wochen) vergleichbar. Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist im Vergleichsarm etwas kürzer als im Interventionsarm.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beträgt die mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 14,3 Monate, während sie im Vergleichsarm nur 5,3 Monate beträgt. Aus den Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung (siehe Tabelle 8) geht nicht hervor, wieso sich die Beobachtungsdauern zwischen den beiden Armen so deutlich unterscheiden. Die Beobachtungsdauer für den Vergleichsarm entspricht zeitlich dem Zeitraum der neoadjuvanten Behandlung (ggf. zuzüglich 90 Tage nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Studienmedikation).

Insgesamt ist die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Morbidität (ausgenommen Scheitern des kurativen Therapieansatzes), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber den Endpunkten zu Mortalität und dem Scheitern des kurativen Therapieansatzes, die über den gesamten Zeitraum erhoben werden, verkürzt.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N = 533	N = 530
NIAGARA		
Gesamt	53 (9,9)	93 (17,5)
Strahlentherapie	26 (4,9)	31 (5,8)
Immuntherapie	18 (3,4)	62 (11,7)
Atezolizumab	2 (0,4)	10 (1,9)
Avelumab	3 (0,6)	9 (1,7)
Bintrafusp Alfa	0 (0)	1 (0,2)
verblindete Therapie	0 (0)	1 (0,2)
Cemiplimab	0 (0)	1 (0,2)
Domvanalimab	0 (0)	1 (0,2)
Durvalumab	0 (0)	1 (0,2)
Enfortumab vedotin	1 (0,2)	0 (0)
Nivolumab	1 (0,2)	4 (0,8)
Pembrolizumab	13 (2,4)	34 (6,4)
SAR439459	0 (0)	1 (0,2)
Zimberelimab	0 (0)	1 (0,2)
zytotoxische Chemotherapie	34 (6,4)	44 (8,3)
Cabozantinib	1 (0,2)	1 (0,2)
Capecitabin	1 (0,2)	0 (0)
Carboplatin	11 (2,1)	15 (2,8)
Cisplatin	10 (1,9)	19 (3,6)
Cisplatin/Gemcitabinhydrochlorid	0 (0)	1 (0,2)
Docetaxel	5 (0,9)	3 (0,6)
Doxorubicin	1 (0,2)	1 (0,2)
Enfortumab vedotin	1 (0,2)	1 (0,2)
Fluorouracil	1 (0,2)	1 (0,2)
Fluorouracil/Glukose	0 (0)	1 (0,2)
Gemcitabin	16 (3,0)	22 (4,2)
Gemcitabinhydrochlorid	2 (0,4)	7 (1,3)
Methotrexat	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N = 533	N = 530
Methotrexat-Natrium	1 (0,2)	0 (0)
Mitomycin	1 (0,2)	1 (0,2)
Nedaplatin	0 (0)	1 (0,2)
Oxaliplatin	1 (0,2)	1 (0,2)
Paclitaxel	10 (1,9)	6 (1,1)
Pemetrexed	1 (0,2)	1 (0,2)
Pirarubicin	0 (0)	1 (0,2)
Tegafur/Uracil	1 (0,2)	0 (0)
Vinblastin	1 (0,2)	0 (0)
Vinblastinsulfat	0 (0)	1 (0,2)
Vinflunin	3 (0,6)	2 (0,4)
zielgerichtete Therapie	3 (0,6)	7 (1,3)
Enfortumab Vedotin	2 (0,4)	4 (0,8)
Enfortumab Vedotin-ejfv	0 (0)	1 (0,2)
Niraparib	1 (0,2)	0 (0)
Sacituzumab govitecan	0 (0)	1 (0,2)
Trastuzumab deruxtecan	0 (0)	1 (0,2)
Radiopharmazeutika	1 (0,2)	0 (0)
(⁹⁰ Y) Yttriumchlorid	1 (0,2)	0 (0)
andere	8 (1,5)	6 (1,1)
Enfortumab Vedotin	3 (0,6)	2 (0,4)
Enfortumab Vedotin-ejfv	3 (0,6)	4 (0,8)
Letrozol	1 (0,2)	0 (0)
Sacituzumab govitecan	1 (0,2)	0 (0)
a. Angaben sind ohne Anpassung aus den Studienunterlagen übernommen		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt im Dossier keine Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien vor. Im Studienbericht liegen Angaben zu den eingesetzten Folgetherapien für die Gesamtpopulation vor. Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie Angaben zur 1. Folgetherapie liegen somit nicht vor. Die Beurteilung der eingesetzten Folgetherapien ist auf Basis der vorliegenden Informationen daher nur eingeschränkt möglich.

Die Wahl der antineoplastischen Folgetherapie war in der Studie NIAGARA nicht eingeschränkt. Bezogen auf die Gesamtpopulation haben im Interventionsarm 9,9 % und im Vergleichsarm 17,5 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine antineoplastische Folgetherapie erhalten. Basierend auf den Angaben zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes trat im Interventionsarm bei 22 % und im Vergleichsarm bei 30 % der Patientinnen und Patienten ein qualifizierendes Ereignis (abzüglich Todesfälle) ein. Unter der Annahme, dass diese Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine antineoplastische Folgetherapie infrage kommen, erhielten im Interventionsarm lediglich 45 % und im Vergleichsarm 58 % dieser Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie NIAGARA sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des Blasenkarzinoms. Die Wahl der systemischen Therapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinom ist abhängig davon, ob und welche platinhaltige Therapie für die Patientinnen und Patienten geeignet ist [9]. Für Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Therapie geeignet ist, wird der Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als präferierter Erstlinienstandard empfohlen. Der G-BA hat für diese Therapieoption auf Basis der Bewertung des IQWiG der Studie SGN22E-003 (Kurzbezeichnung: EV302 / KN-A39) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist bzw. einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet ist, beschlossen [14-16]. Auch im Verfahren zu Erdafitinib beim Blasenkarzinom wurde zudem in der mündlichen Anhörung [17] deutlich, dass Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab standardmäßig als Erstlinientherapie beim nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewandt wird. Aus den vom pU vorgelegten Angaben zu Folgetherapien geht hervor, dass maximal 8 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. maximal 8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Folgetherapie grundsätzlich infrage gekommen wäre, eine Folgetherapie mit Enfortumab Vedotin erhielten. Ob es sich dabei um eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab gehandelt hat, geht aus den Angaben nicht hervor. Darüber hinaus ist unklar, ob Enfortumab Vedotin im Rahmen der 1. Folgetherapie verabreicht wurde, wie es von den Leitlinien empfohlen wird. Der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab in der Folgetherapie und ein daraus resultierender unklarer Einfluss auf das Gesamtüberleben wird auch in der Publikation zur Studie NIAGARA [6] thematisiert.

Im Vergleichsarm wurden zudem maximal 39 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie indiziert gewesen wäre, mit einer Immuntherapie behandelt. Neben Enfortumab Vedotin/Pembrolizumab wird in den Leitlinien, je nach Voraussetzung, auch der Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin oder eine Avelumab-Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen [9]. Somit

ist der Anteil der eingesetzten Immuntherapien vor dem Hintergrund der Empfehlungen in den Leitlinien als gering einzustufen.

Zusammenfassend bilden die eingesetzten Folgetherapien in der Studie NIAGARA 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 (siehe auch Abschnitt I 4.1).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
NIAGARA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie NIAGARA auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihrer epidemiologischen Merkmale mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar seien.

Des Weiteren führt der pU aus, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Armen männlich war (82 % in beiden Behandlungsarmen) und somit in etwa der Geschlechterverteilung der Inzidenz der Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom in Deutschland entspräche. Zudem liegt das mediane Alter in der Studie NIAGARA mit 65 Jahren im Interventionsarm und 66 Jahren im Vergleichsarm etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation. Im Jahr 2020 lag das mediane Erkrankungsalter von Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom bei 75 Jahren bei Männern und 77 Jahren bei Frauen. In der Studie NIAGARA hatten etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Tumor PD-L1-Expression von TC $\geq$ 1. Der pU geht davon aus, dass dies dem Anteil der PD-L1-Expression in der deutschen Bevölkerung entspricht, auch wenn der PD-L1-Status in Deutschland bisher nicht regelhaft bestimmt wird und keine Daten zum PD-L1-Status für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet vorliegen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes (dargestellt über das EFS)
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - erhoben mittels Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Gesundheitszustand
 - erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - erhoben mittels Patient Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, c}	Weitere spezifische UEs ^b
NIAGARA	nein ^d	ja	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^f	nein ^e	nein ^e	nein ^e
a. Dargestellt über das ereignisfreie Überleben; umfasst 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. b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. Herangezogen wird jeweils die prädefinierte Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse. d. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe folgenden Fließtext e. Effektschätzung nicht interpretierbar. Zur Begründung siehe folgenden Fließtext f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala												

Anmerkungen zu Endpunkten

Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar

Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten Urothelkarzinoms zusammen.

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [18-20]. Damit ein

beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitlinien-gerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Auf Basis der vorliegenden Angaben wird jedoch davon ausgegangen, dass die verabreichten systemischen Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs abbilden (siehe Abschnitt I 3.2). Somit sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie NIAGARA insgesamt nicht interpretierbar. Die Ergebnisse sind ergänzend in I Anhang E dargestellt.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Die fehlende Durchführbarkeit der geplanten Operation bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter R0-Resektion bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da darauf in der Regel ein Übergang in eine palliative Behandlungssituation folgt. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie NIAGARA wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie NIAGARA, dem kombinierten Endpunkt EFS, erfasst wurden. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (EFS) herangezogen. Die Operationalisierung des Endpunkts wird nachfolgend erläutert.

Gemäß den Angaben im Statistischen Analyseplan war der Endpunkt EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Wiederauftreten der Krankheit nach radikaler Zystektomie
- Progress bei Patientinnen und Patienten, für die eine radikale Zystektomie nicht infrage kommt
- Ablehnung oder Nichtdurchführung einer radikalen Zystektomie bei Patientinnen und Patienten mit Resterkrankung
- Tod jeglicher Ursache

Ein EFS Ereignis wurde in der Studie NIAGARA sowohl mittels zentralem verblindeten unabhängigen Komitee als auch Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes erhoben. Dabei wurde unabhängig voneinander entschieden, ob ein EFS Ereignis vorliegt. Die Ergebnisse sowohl des Zentralen unabhängigen Komitees als auch der Prüffärztin oder des Prüfarztes wurden jeweils nicht ausgetauscht. Die weitere Behandlungsentscheidung beruhte auf der Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes.

In seinem Dossier stellt der pU post hoc Auswertungen zum EFS dar, zu denen er zusätzlich auch die jeweiligen Gründe innerhalb der Komponenten darstellt. Dabei war das EFS definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Erstes erneutes Auftreten der Erkrankung nach radikaler Zystektomie
- Durchführung einer radikalen Zystektomie aus medizinischen Gründen nicht möglich
 - nicht operationsfähig (z. B. reduzierter ECOG-PS)
 - Fortschreiten der Erkrankung
 - UE
 - Arztentscheid
- Ablehnung einer radikalen Zystektomie durch die Patientin oder den Patienten oder intra-operatives Scheitern der radikalen Zystektomie
 - Patientinnen und Patienten mit Ablehnung einer radikalen Zystektomie
 - Patientinnen und Patienten mit nicht erfolgreicher Durchführung einer radikalen Zystektomie (R1-Resektion, intra-operative Entscheidung)
 - Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Studienteilnahme nach dem erwarteten Datum der Zystektomie
 - Tod
- Tod jeglicher Ursache

Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass die Einzelkomponenten für das Dossier entsprechend den Anforderungen des G-BA erstellt wurden. Aus der Niederschrift des G-BA geht hervor, dass eine Auflistung der einzelnen Ereignisse zu den im Studienprotokoll genannten Einzelkomponenten in der EFS Auswertung dargestellt werden sollen. Dieser Anforderung ist der pU nachgekommen. Es bestehen jedoch Diskrepanzen zwischen den Angaben in der Ergebnistabelle und dem Flowchart in Modul 4 A bzw. im Studienbericht. Laut Flowchart haben 32 vs. 36 Patientinnen und Patienten keine Zystektomie aufgrund der Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten erhalten. In der Auflistung der qualifizierenden Ereignisse werden 1 vs. 5 Patientinnen und Patienten in der Einzelkomponente „Patientinnen und

Patienten mit Ablehnung einer radikalen Zystektomie“ aufgeführt. Die Gesamtzahl der Ereignisse entspricht den Angaben im Studienbericht. Die Zuordnung zu den 4 Hauptkomponenten des kombinierten Endpunkts ist zudem unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Operationalisierung zwischen Dossier und Studienbericht nachvollziehbar. Den Angaben in Modul 4 A lässt sich auch entnehmen, dass 25 bzw. 35 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm die Studienteilnahme nach dem erwarteten Datum der Zystektomie abgebrochen haben, was letztlich bedeutet, dass auch in diesen Fällen die Zystektomie nicht stattgefunden hat (siehe Tabelle 16). Auch wenn sich daraus keine vollständige Deckung zwischen den diskrepanten Angaben ergibt, werden diese als hinreichend plausibel betrachtet. Diese Diskrepanz führt daher nicht dazu, dass die Daten zum EFS als nicht geeignet angesehen werden. Die Ergebnisse aus Modul 4 A werden somit für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Der Endpunkt EFS ist in der vorliegenden Datensituation geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Für die Bewertung ist neben dem Eintreten des Ereignisses (Effektmaß relatives Risiko [RR]) auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (ereignisfreies Überleben, Effektmaß Hazard Ratio [HR]) relevant.

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Operationalisierung zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS

Der pU legt in seinem Dossier für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität post hoc Auswertungen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) bzw. um 15 Punkte (EQ-5D VAS) vor. Die Vorlage von Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung ist vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen sachgerecht und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 10).

Erhebungszeitpunkte zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGIS

Laut Studienprotokoll und Dossier sollten die Fragebogen zum EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGIS in der neoadjuvanten Phase zu Baseline und dann alle 4 Wochen bis zur radikalen Zystektomie erhoben werden. Für die sich anschließende adjuvante Phase liegen jedoch unterschiedliche Angaben zu den Erhebungszeitpunkten im Studienprotokoll und Dossier vor. Laut Dossier sollen die Erhebungen alle 4 Wochen nach erfolgter radikaler Zystektomie erfolgen. Im Gegensatz dazu sollte gemäß Studienprotokoll die erste Erhebung nach radikaler Zystektomie zu Zyklus 1 Tag 1 und danach alle 4 Wochen erfolgen. Die Zeit zwischen der radikalen Zystektomie und dem ersten Zyklus der adjuvanten Phase kann jedoch gemäß Studienplanung patientenindividuell zwischen 42 bis 120 Tagen variieren, je nachdem wann

die adjuvante Phase begonnen wurde. Dies würde bedeuten, dass die Erhebungszeitpunkte für die Patientinnen und Patienten ab der radikalen Zystektomie ungleich sind. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Auf Basis der diskrepanten Angaben zwischen Dossier und Studienunterlagen ist unklar, wie die Erhebungen in der Studie NIAGARA durchgeführt wurden. Zusätzlich gingen nach Abbruch der Studienmedikation die Patientinnen und Patienten in ein Follow-up ein, in dem die Erhebungen erst monatlich und ab Monat 6 alle 8 Wochen erfolgten. Die Anteile (21 % vs. 26 %) der Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Studienmedikation in der neoadjuvanten Phase sind zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. In den Analysen der patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität treten die meisten Ereignisse bereits früh im Zeitraum bis zur radikalen Zystektomie auf (siehe z. B. Abbildung 6, Abbildung 10). Daher wird in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen, dass auch eine potenziell nicht sachgerechte Erhebung in der adjuvanten Behandlungsphase bzw. die Verlängerung der Erhebungsintervalle nach Abbruch der Studienmedikation keine Auswirkungen auf die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS und PGIS haben.

Mittels PGIS erhobene Symptomatik

Der PGIS besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientinnen und Patienten die Symptomatik ihrer Krebserkrankung innerhalb der letzten 7 Tage bewerten sollen. Die jeweilige konkrete Frage liegt in den Studienunterlagen der NIAGARA-Studie vor und ist augenscheinlich. Dabei gibt es 6 Antwortmöglichkeiten („keine Symptome“, „sehr mild“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“). Die Skala des PGIS wurde vom pU in Zahlenwerte von 0 bis 5 umgewandelt, wobei 0 bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten keine Symptome haben und 5, dass die Patientinnen und Patienten eine sehr schwere Symptomatik haben. Die Erfassung der Symptomatik mittels PGIS wird als patientenrelevant angesehen. Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er eine Verschlechterung als Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn definiert. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als eine Verschlechterung angesehen, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Mittels PGIC erhobener Gesundheitszustand

Der PGIC besteht aus einer einzigen Frage mittels der die Patientinnen und Patienten die Änderung ihres Gesundheitszustands im Vergleich zu vor Beginn der Studienmedikation bewertet. Die jeweilige konkrete Frage liegt in den Studienunterlagen der NIAGARA-Studie vor und ist augenscheinlich. Dabei gibt es 7 Antwortmöglichkeiten („deutlich besser“, „etwas besser“, „wenig besser“, „unverändert“, „wenig schlechter“, „etwas schlechter“, „deutlich schlechter“). Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels PGIC wird als patientenrelevant

angesehen. Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung vor, wobei er als Ereignis die Antworten „wenig schlechter“, „etwas schlechter“ oder „deutlich schlechter“ definiert. Diese Auswertung bildet eine von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene und damit patientenrelevante Veränderung ab, sodass die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur 1. Verschlechterung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Effektschätzungen der Endpunkte der Kategorie 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 (siehe Tabelle 10). 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 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 (SOC, schwere UEs) (siehe

Abbildung 31), 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 (siehe I Anhang F). 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 (siehe Abschnitt I 5.2). Die Ergebnisse sind ergänzend in I Anhang F dargestellt.

Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In der Studie NIAGARA sollten Ereignisse, die eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, gemäß Studienprotokoll von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt nicht als UE dokumentiert werden. Die verfügbaren Informationen zu den dokumentierten UEs liefern keine Hinweise darauf, dass UEs, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, in relevantem Umfang enthalten sind (siehe I Anhang C). Bei einzelnen in der Studie aufgetretenen UEs, z. B. Hydronephrose ist eine Abgrenzung zu Ereignissen der Grunderkrankung jedoch nicht ohne weiteres möglich. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese ggf. auf einer Kombination aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen.

PRO-CTCAE

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie NIAGARA Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Im Dossier legt der pU jedoch keine Auswertungen dazu vor. Der PRO-CTCAE wurde nur in Ländern erhoben, in denen eine sprachlich validierte Version des

Fragebogens verfügbar ist. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 81 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Vergleichsarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [21].

Gemäß den Studienunterlagen wurden in der Studie NIAGARA folgende symptomatische UEs des PRO-CTCAE Systems erhoben:

- Geschmacksveränderungen beim Essen oder Trinken
- Appetitmangel
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verstopfung
- Durchfall
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen
- Schwindel
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie
- Schüttelfrost

Gemäß Angaben in den Studienunterlagen wurden bei der Auswahl der symptomatischen UEs des PRO-CTCAE Systems Nebenwirkungen von Durvalumab und Gemcitabin + Cisplatin auf Basis von Literatur einbezogen. Des Weiteren wurden Symptome im Zusammenhang mit immunvermittelten UEs berücksichtigt, die in 5 Packungsbeilagen von Immuntherapeutika beschrieben waren und für die von der FDA eine Empfehlung zum Monitoring in klinischen Studien vorliegt. Items, die für zu allgemein erachtet wurden (z. B. Bauchschmerzen und

Kopfschmerzen) sowie nicht therapiespezifisch angesehene symptomatische UEs wurden nicht ausgewählt, um die Belastung für die Patientinnen und Patienten bei der Erhebung zu minimieren.

Der in der Studie NIAGARA eingesetzte Auswahlprozess von UEs aus dem PRO-CTCAE-System erscheint grundsätzlich angemessen, auf eine weitergehende Prüfung wurde allerdings verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten zum Endpunkt PRO-CTCAE nicht geeignet sind. In den Studienunterlagen ist ersichtlich, dass zu Baseline nur ca. 57 % der Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingehen und im Studienverlauf nur höchstens 68 %. Hinzu kommt, dass ausschließlich deskriptive Auswertungen der Antwortkategorie über die einzelnen Messzeitpunkte, aber keine Analysen zum Vergleich der Behandlungsarme vorliegen. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, den Zusatznutzen von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen.

Immunvermittelte UEs

Bei PD-L1 Inhibitoren wie Durvalumab stellen immunvermittelte UEs einen relevanten Aspekt des Nebenwirkungsprofils dar. In der Studie NIAGARA wurden für Durvalumab UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) erfasst, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als potenzielle Ursache angenommen wird und die eine engmaschige Beobachtung und / oder eine Intervention mit Steroiden, Immunsuppressiva und / oder endokriner Therapie erforderlich macht. Unter den AESI wurden auch infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivitätsreaktionen erfasst. Zusätzlich wurden UEs von möglichem Interesse (AEPI; Adverse events of possible interest) erfasst, für die eine inflammatorische oder immunvermittelte Reaktion als Ursache zwar potenziell möglich ist, die Wahrscheinlichkeit jedoch als gering eingestuft wird. Die im Rahmen der AESI und AEPI identifizierten UEs sind in den Studienunterlagen aufgeführt.

In der Studie NIAGARA wurden die immunvermittelten UEs auch direkt erfasst. Diese wurden gemäß Studienprotokoll der Studie NIAGARA definiert als UEs, die im Rahmen der AESI und AEPI identifiziert wurden (abzüglich infusionsbedingter Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktischer Reaktionen) und eine Intervention mit Steroiden, Immunsuppressiva und / oder endokriner Therapie erforderlich machte. Die Operationalisierung von immunvermittelten UEs ohne die Berücksichtigung von infusionsbedingten Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktischen Reaktionen ist adäquat, jedoch ist die Verknüpfung der immunvermittelten UEs an eine Behandlung nicht sachgerecht. Die Daten zu den direkt erfassten immunvermittelten UEs sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

In seinem Dossier legt der pU Auswertungen zu AESI für Durvalumab vor. Im Gegensatz zu den immunvermittelten UEs können diese AESI, abzüglich infusionsbedingter Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen, grundsätzlich zur Abbildung von immunvermittelten UEs herangezogen werden, da die zugrunde liegenden Kategorien bzw. darin eingehenden PTs als hinreichende Annäherung angesehen werden. Der pU macht jedoch keine Angaben in seinem Dossier, ob infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen aus den Auswertungen der AESIs rausgerechnet wurden. Da im Dossier, verglichen mit den Analysen im Studienbericht, jedoch weniger Ereignisse vorliegen, wird davon ausgegangen, dass die infusionsbedingten Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen aus den Auswertungen der AESIs im Dossier rausgerechnet wurden. Wie beschrieben, sind die Effektschätzungen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen jedoch nicht interpretierbar. Aus diesem Grund liegen auch für die immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, PGIS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, c}	Weitere spezifische UEs ^b
NIAGARA	N	— ^d	N	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	— ^g	— ^g	— ^g	— ^d	— ^g	— ^g	— ^g

a. Dargestellt über das ereignisfreie Überleben; umfasst 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.

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Herangezogen wird jeweils die prädefinierte Operationalisierung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse.

d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

e. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (~20 %)

f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

g. Effektschätzung nicht interpretierbar. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1), 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 (EORTC QLQ-C30, PGIS), zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt.

Für den mittels PRO-CTCAE erhobenen Endpunkt liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1). Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen Ergebnisse.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Ergebnisse zu häufigen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
NIAGARA					
Mortalität					
Gesamtüberleben		keine geeigneten Daten ^b			
Morbidität					
Symptomatik (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)					
EORTC QLQ-C30 ^{c, d}					
Fatigue	k. A. ^e	1,0 [1,0; 1,0] 385 (72,2 ^f)	k. A. ^e	1,0 [1,0; 1,1] 360 (67,9 ^f)	1,12 [0,97; 1,30]; 0,140
Übelkeit und Erbrechen	k. A. ^e	1,8 [1,1; 1,8] 322 (60,4 ^f)	k. A. ^e	1,8 [1,1; 1,8] 296 (55,8 ^f)	1,09 [0,93; 1,28]; 0,304
Schmerzen	k. A. ^e	2,9 [2,7; 3,6] 309 (58,0 ^f)	k. A. ^e	2,7 [1,9; 3,6] 310 (58,5 ^f)	0,94 [0,81; 1,11]; 0,469
Dyspnoe	k. A. ^e	2,8 [2,7; 2,9] 290 (54,4 ^f)	k. A. ^e	2,8 [2,7; 3,2] 252 (47,5 ^f)	1,04 [0,87; 1,23]; 0,688
Schlaflosigkeit	k. A. ^e	3,7 [2,9; 3,8] 259 (48,6 ^f)	k. A. ^e	3,8 [3,6; 4,6] 239 (45,1 ^f)	1,07 [0,90; 1,28]; 0,455
Appetitverlust	k. A. ^e	1,8 [1,8; 1,9] 319 (59,8 ^f)	k. A. ^e	1,8 [1,6; 1,8] 309 (58,3 ^f)	0,97 [0,83; 1,14]; 0,678
Verstopfung	k. A. ^e	1,9 [1,8; 2,7] 287 (53,8 ^f)	k. A. ^e	1,8 [1,8; 2,4] 290 (54,7 ^f)	0,90 [0,76; 1,06]; 0,222
Diarrhö	k. A. ^e	4,7 [4,5; 5,7] 220 (41,3 ^f)	k. A. ^e	5,5 [4,6; 6,0] 198 (37,4 ^f)	1,13 [0,93; 1,37]; 0,239
PGIS ^{d, g}	k. A. ^e	4,8 [3,7; 5,7] 182 (34,1 ^f)	k. A. ^e	4,9 [3,6; 5,7] 185 (34,9 ^f)	0,96 [0,78; 1,18]; 0,689
Gesundheitszustand (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)					
EQ-5D VAS ^{d, h}	k. A. ^e	3,7 [2,9; 4,3] 256 (48,0 ^f)	k. A. ^e	2,9 [2,7; 3,7] 239 (45,1 ^f)	0,97 [0,81; 1,16]; 0,707

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
PGIC ⁱ	k. A. ^e	5,3 [4,6; 7,3] 227 (42,6 ^f)	k. A. ^e	4,2 [2,9; 5,0] 246 (46,4 ^f)	0,82 [0,69; 0,99]; 0,037
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{d,i})					
globaler Gesundheitsstatus	k. A. ^e	1,8 [1,8; 1,9] 326 (61,2 ^f)	k. A. ^e	1,8 [1,8; 1,9] 312 (58,9 ^f)	1,01 [0,86; 1,18]; 0,943
körperliche Funktion	k. A. ^e	2,7 [1,9; 2,7] 346 (64,9 ^f)	k. A. ^e	1,9 [1,8; 2,7] 339 (64,0 ^f)	0,96 [0,82; 1,12]; 0,598
Rollenfunktion	k. A. ^e	1,8 [1,1; 1,8] 356 (66,8 ^f)	k. A. ^e	1,8 [1,8; 1,8] 337 (63,6 ^f)	1,05 [0,90; 1,22]; 0,543
emotionale Funktion	k. A. ^e	3,8 [3,6; 4,7] 251 (47,1 ^f)	k. A. ^e	4,0 [3,6; 4,6] 243 (45,8 ^f)	1,00 [0,83; 1,19]; 0,965
kognitive Funktion	k. A. ^e	2,3 [1,8; 2,8] 320 (60,0 ^f)	k. A. ^e	2,7 [2,0; 2,9] 280 (52,8 ^f)	1,16 [0,99; 1,36]; 0,079
soziale Funktion	k. A. ^e	1,9 [1,8; 2,7] 322 (60,4 ^f)	k. A. ^e	1,9 [1,8; 2,8] 313 (59,1 ^f)	1,00 [0,86; 1,17]; 0,991
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)			keine geeigneten Daten ^k		
SUEs			keine geeigneten Daten ^k		
schwere UEs ^l			keine geeigneten Daten ^k		
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten ^k		
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^b		
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)			keine geeigneten Daten ^k		
immunvermittelte SUEs			keine geeigneten Daten ^k		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
immunvermittelte schwere UEs ^l			keine geeigneten Daten ^k		
Weitere spezifische UEs			keine geeigneten Daten ^k		
a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. > T2N0a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) b. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1. c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Patientinnen und Patienten, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Für Patientinnen und Patienten, bei denen keine Verschlechterung eintrat und die innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Erhebung verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Im Fall von ≥ 2 verpassten Visiten (unabhängig, ob danach eine Verschlechterung oder Tod eintrat), wurde zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor den 2 verpassten Visiten zensiert. Patientinnen und Patienten, die sich aufgrund eines zu niedrigen Ausgangswerts nicht verschlechtern konnten, sind im Zensierungsgrund keine Verschlechterung enthalten. e. Laut pU gingen alle randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pU an, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patientinnen und Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patientinnen und Patienten lässt sich nicht exakt benennen; der Anteil beträgt in etwa 20 %. f. Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patienten. g. Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (6-Punkte-Skala). h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). i. Verschlechterung auf die Stufen ‘Wenig schlechter (-1)’, ‘Etwas schlechter (-2)’ oder ‘Deutlich schlechter (-3)’ im Vergleich zum Tag 1 des 1. Zyklus j. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). k. Effektschätzung nicht interpretierbar, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 l. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
NIAGARA					
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
Ereignisrate	533	187 (35,1)	530	246 (46,4)	0,76 [0,65; 0,87]; < 0,001 ^a
Rezidiv nach radikaler Zystektomie	533	69 (12,9)	530	87 (16,4)	–
keine Zystektomie (medizinische Gründe)	533	20 (3,8)	530	27 (5,1)	–
nicht operations- fähig	533	2 (0,4)	530	6 (1,1)	–
Fortschreiten der Erkrankung	533	8 (1,5)	530	9 (1,7)	–
UE	533	6 (1,1)	530	7 (1,3)	–
Arztentscheid	533	4 (0,8)	530	5 (0,9)	–
Ablehnung Zystektomie oder intra-operatives Scheitern ^b	533	28 (5,3)	530	42 (7,9)	–
Ablehnung	533	1 (0,2)	530	5 (0,9)	–
nicht erfolgreich	533	1 (0,2)	530	0 (0)	–
Abbruch der Studienteilnahme	533	25 (4,7)	530	35 (6,6)	–
Tod	533	1 (0,2)	530	2 (0,4)	–
Tod	533	68 (12,8) ^c	530	85 (16,0)	–
ereignisfreies Überleben	533	mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate]: n. e.	530	mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate]: 46,1 [32,2; n. b.]	HR ^d : 0,68 [0,56; 0,82]; < 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [22]) b. Neben den gelisteten Ereignissen wurden zudem die Ereignisse zur medizinisch nicht gerechtfertigten partiellen Zystektomie (Interventionsarm: 1 Patientin / Patient [0,2 %]; Vergleichsarm: 5 Patientinnen / Patienten [0,9 %]) sowie zur Nichtdurchführung einer verzögerten Zystektomie (Interventionsarm: 1 Patientin / Patient [0,2 %]; Vergleichsarm: 0 Patientin / Patient [0 %]) berichtet. Diese sind in der Gesamtrate enthalten. c. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und Studienbericht, im Studienbericht: 67 (12,6) d. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. > T2N0a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ] HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes maximal Hinweise, für alle anderen Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf bzw. für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar (siehe Abschnitt I 4.1).

Morbidity

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes über die Zeit bis zum Ereignis (Effektmaß HR) und das Eintreten des Ereignisses (Effektmaß RR) 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 geringeren Nutzen oder 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 (siehe Abschnitt I 4.1). Anhand der vorliegenden Daten und der Kurvenverläufe der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich eine qualitative Einschätzung der Nebenwirkungen in der Gesamtabwägung vornehmen. Die Ergebnisse sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in I Anhang F.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS (T2N0 vs. > T2N0)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.3 dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
NIAGARA						
Morbidität (Gesundheitszustand, EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung^{c, d)}						
Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS						
T2N0	k. A.	2,8 [2,0; 3,7] 125 (58,1)	k. A.	3,6 [2,7; 4,5] 95 (44,6)	1,29 [0,99; 1,69]	0,062
> T2N0	k. A.	4,5 [3,6; 4,8] 131 (41,2)	k. A.	2,8 [1,9; 3,7] 144 (45,4)	0,77 [0,61; 0,97]	0,029
Gesamt					Interaktion:	0,005 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung^{d, f)}						
Geschlecht						
Männlich	k. A.	1,8 [1,8; 1,9] 287 (65,7)	k. A.	1,8 [1,8; 1,9] 277 (64,0)	0,96 [0,81; 1,13]	0,630
Weiblich	k. A.	1,0 [1,0; 1,8] 69 (71,9)	k. A.	1,8 [1,0; 1,9] 60 (61,9)	1,48 [1,04; 2,09]	0,027
Gesamt					Interaktion:	0,028 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion – Zeit bis zur ersten Verschlechterung^{d, f)}						
Geschlecht						
Männlich	k. A.	2,0 [1,8; 2,8] 255 (58,4)	k. A.	2,0 [1,8; 2,8] 253 (58,4)	0,92 [0,77; 1,10]	0,361
Weiblich	k. A.	1,8 [1,0; 1,9] 67 (69,8)	k. A.	1,8 [1,8; 2,7] 60 (61,9)	1,45 [1,02; 2,06]	0,036
Gesamt					Interaktion:	0,023 ^e

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Laut pU gingen alle randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. Gleichzeitig gibt der pU an, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensurierung zu Tag 1 erfolgte. Von diesen Patientinnen und Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patientinnen und Patienten und deren Verteilung über die Subgruppen lässt sich nicht exakt benennen; der Gesamtanteil beträgt in etwa 20 %. b. Effekt, KI und p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Modell c. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Patientinnen und Patienten, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Für Patientinnen und Patienten, bei denen keine Verschlechterung eintrat und die innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Erhebung verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Im Fall von ≥ 2 verpassten Visiten (unabhängig, ob danach eine Verschlechterung oder Tod eintrat), wurde zum Zeitpunkt der letzten Erhebung vor den 2 verpassten Visiten zensiert. Patientinnen und Patienten, die sich aufgrund eines zu niedrigen Ausgangswerts nicht verschlechtern konnten, sind im Zensierungsgrund keine Verschlechterung enthalten. e. Interaktionsterm aus Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen. f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala						

Morbidität

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS vor. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Tumorstatus > T2N0 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. Für Patientinnen und Patienten mit Tumorstatus T2N0 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Rollenfunktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Dabei zeigt sich jeweils für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. 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 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für Männer 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.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv) als Komponente in den Endpunkt ein.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und PGIC) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt Gesundheitszustand wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes		
Ereignisrate	35,1 % vs. 46,4 % RR: 0,76 [0,65; 0,87] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
ereignisfreies Überleben	n. e. vs. 46,1 HR: 0,68 [0,56; 0,82] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung)		
Fatigue	1,0 vs. 1,0 HR: 1,12 [0,97; 1,30] p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,8 vs. 1,8 HR: 1,09 [0,93; 1,28] p = 0,304	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	2,9 vs. 2,7 HR: 0,94 [0,81; 1,11] p = 0,469	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	2,8 vs. 2,8 HR: 1,04 [0,87; 1,23] p = 0,688	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	3,7 vs. 3,8 HR: 1,07 [0,90; 1,28] p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Appetitverlust	1,8 vs. 1,8 HR: 0,97 [0,83; 1,14] p = 0,678	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	1,9 vs. 1,8 HR: 0,90 [0,76; 1,06] p = 0,222	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	4,7 vs. 5,5 HR: 1,13 [0,93; 1,37] p = 0,239	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS - Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	4,8 vs. 4,9 HR: 0,96 [0,78; 1,18] p = 0,689	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten Verschlechterung) Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS T2N0	2,8 vs. 3,6 HR: 1,29 [0,99; 1,69] p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
> T2N0	4,5 vs. 2,8 HR: 0,77 [0,61; 0,97] p = 0,029	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Gesundheitszustand (PGIC - Zeit bis zur ersten Verschlechterung)	5,3 vs. 4,2 HR: 0,82 [0,69; 0,99] p = 0,037	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
globaler Gesundheitsstatus	1,8 vs. 1,8 HR: 1,01 [0,86; 1,18] p = 0,943	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	2,7 vs. 1,9 HR: 0,96 [0,82; 1,12] p = 0,598	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion Geschlecht männlich	1,8 vs. 1,8 HR: 0,96 [0,81; 1,13] p = 0,630	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	1,0 vs. 1,8 HR: 1,48 [1,04; 2,09] HR: 0,68 [0,48; 0,96] ^e p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	3,8 vs. 4,0 HR: 1,00 [0,83; 1,19] p = 0,965	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	2,3 vs. 2,7 HR: 1,16 [0,99; 1,36] p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion Geschlecht männlich	2,0 vs. 2,0 HR: 0,92 [0,77; 1,10] p = 0,361	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	1,8 vs. 1,8 HR: 1,45 [1,02; 2,06] HR: 0,69 [0,49; 0,98] ^e p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Nebenwirkungen		

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
SUEs	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Weitere spezifische UEs	keine geeigneten Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Effektschätzung nicht interpretierbar. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidity schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: ▪ Rollenfunktion ▫ weiblich: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ soziale Funktion ▫ weiblich: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Die Effektschätzungen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind nicht interpretierbar und fließen ausschließlich qualitativ in die Abwägung ein.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30	

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 in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in seinem Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Open Label, Multi Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (NIAGARA); study D933RC00001; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
3. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer [online]. [Zugriff: 19.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001811-59.
4. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer [online]. 2025 [Zugriff: 19.08.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510015-19-00>.
5. AstraZeneca. Durvalumab+ Gemcitabine/Cisplatin (Neoadjuvant Treatment) and Durvalumab (Adjuvant Treatment) in Patients With MIBC (NIAGARA) [online]. 2025 [Zugriff: 19.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732677>.
6. Powles T, Catto JWF, Galsky MD et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med 2024: 1-14.
7. European Medicines Agency. Imfinzi; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@pdf-latest?filename=urothelkarzinom-harnblasenkarzinom.pdf>.
10. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 12.2018.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Bladder Cancer; Version 1.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab) [online]. 2025 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-98>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Addendum zum Projekt A24-98 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-22>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erdafitinib: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 07.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1158/2025-05-05_Wortprotokoll_Erdafitinib_D-1150.pdf.
18. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah AO et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. JAMA Netw Open 2021; 4(4): e218084. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
19. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? Transl Oncol 2022; 24: 101505. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101505>.

20. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. J Clin Oncol 2011; 29(17): 2439-2442.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6056>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 13.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Other terms: (durvalumab OR MEDI-4736) AND bladder

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab* OR MEDI-4736 OR (MEDI 4736) OR MEDI4736) AND bladder*

3. Clinical Trials Information System (CTIS) Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
durvalumab, MEDI-4736, MEDI4736 [Contain any of these terms]; bladder [Contain all of these terms];

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

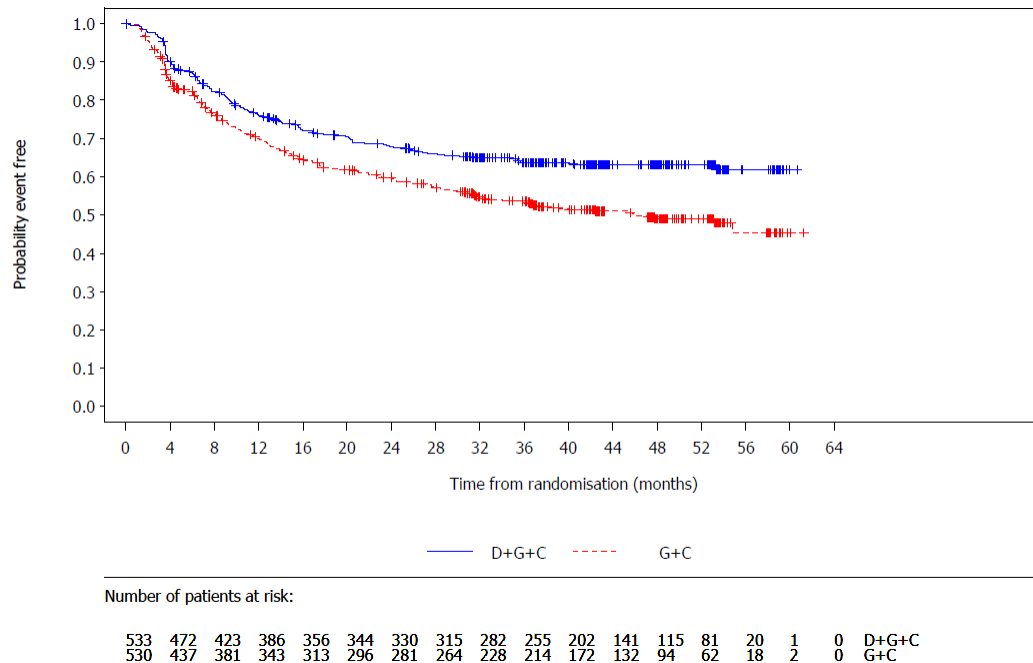


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (ereignisfreies Überleben)

Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)

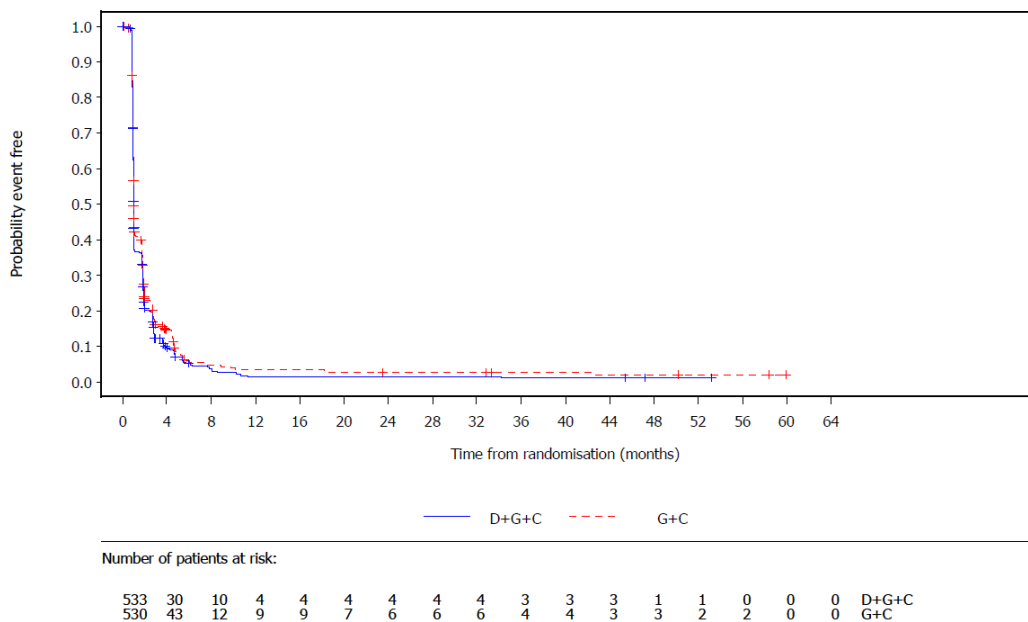


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

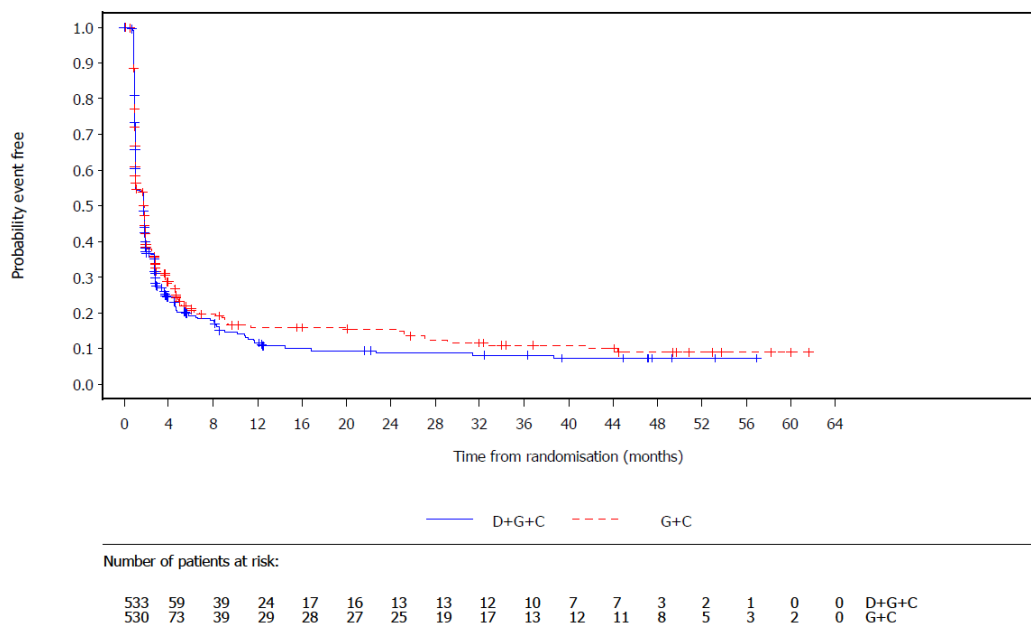


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

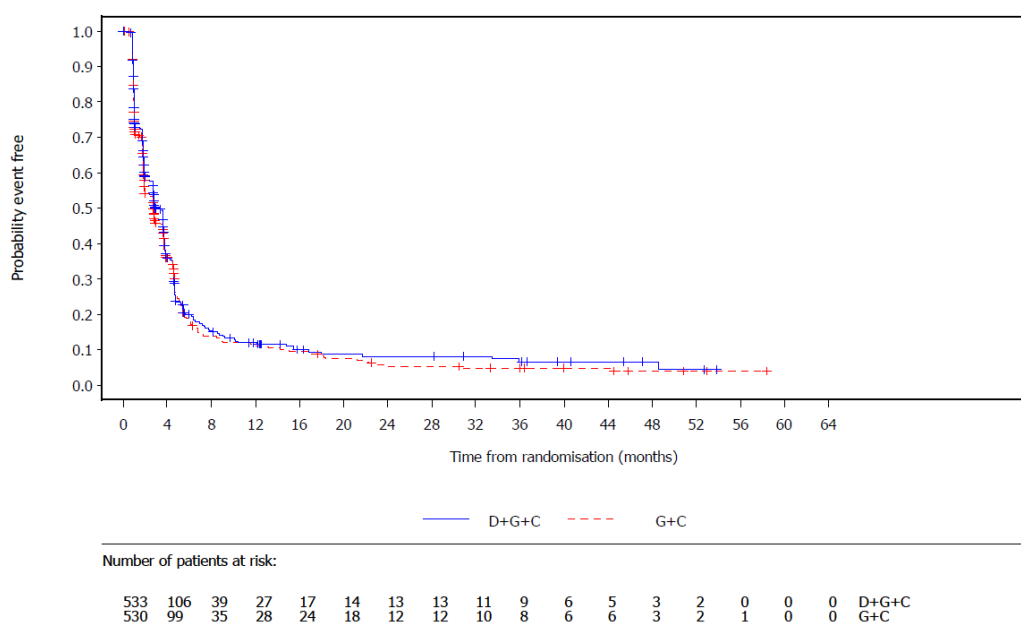


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

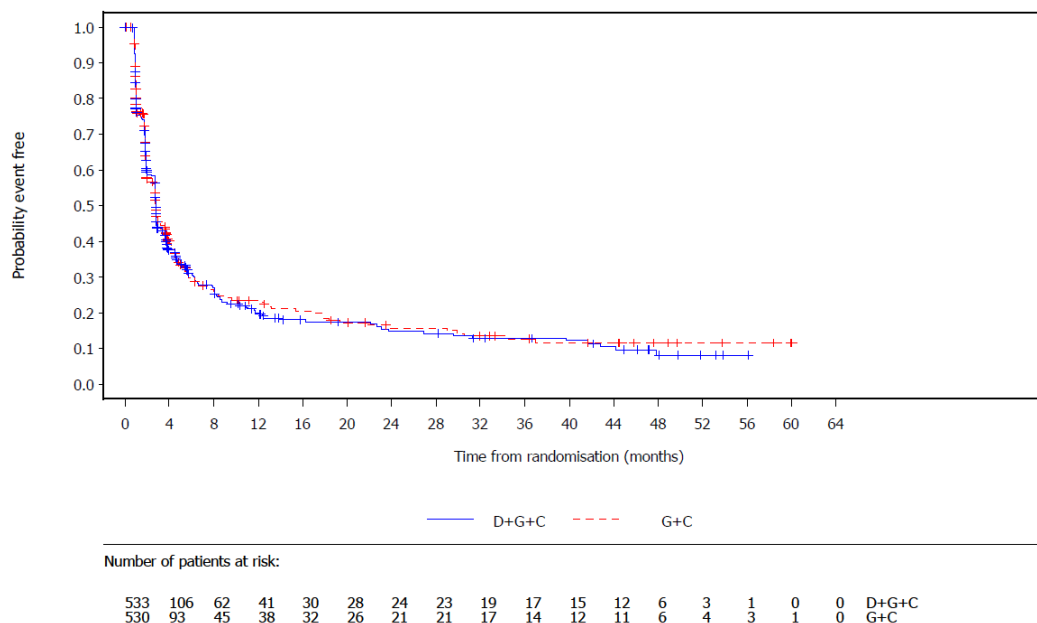


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

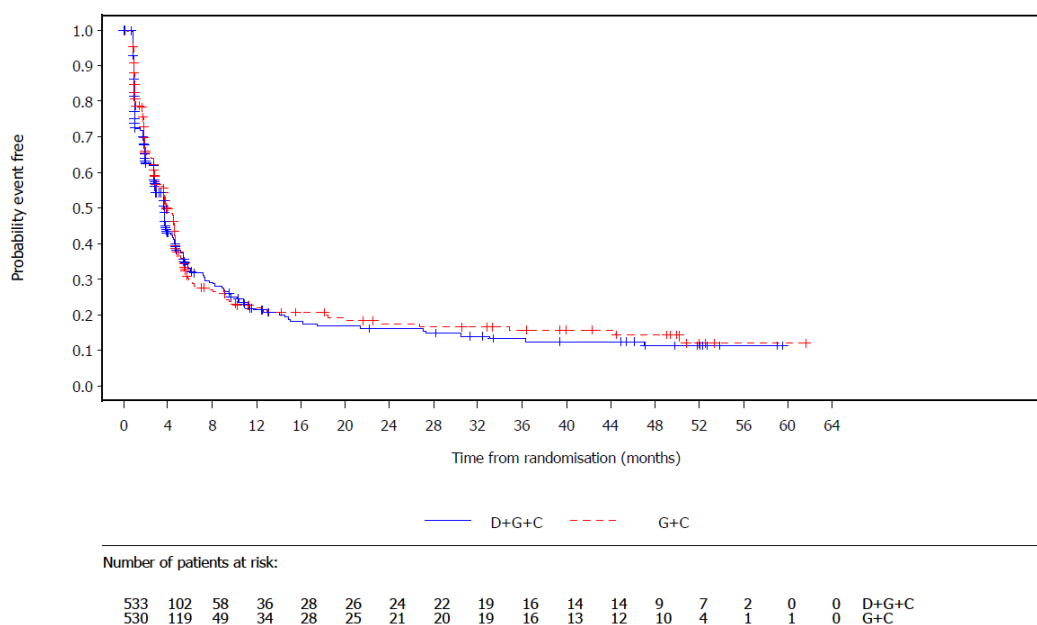


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

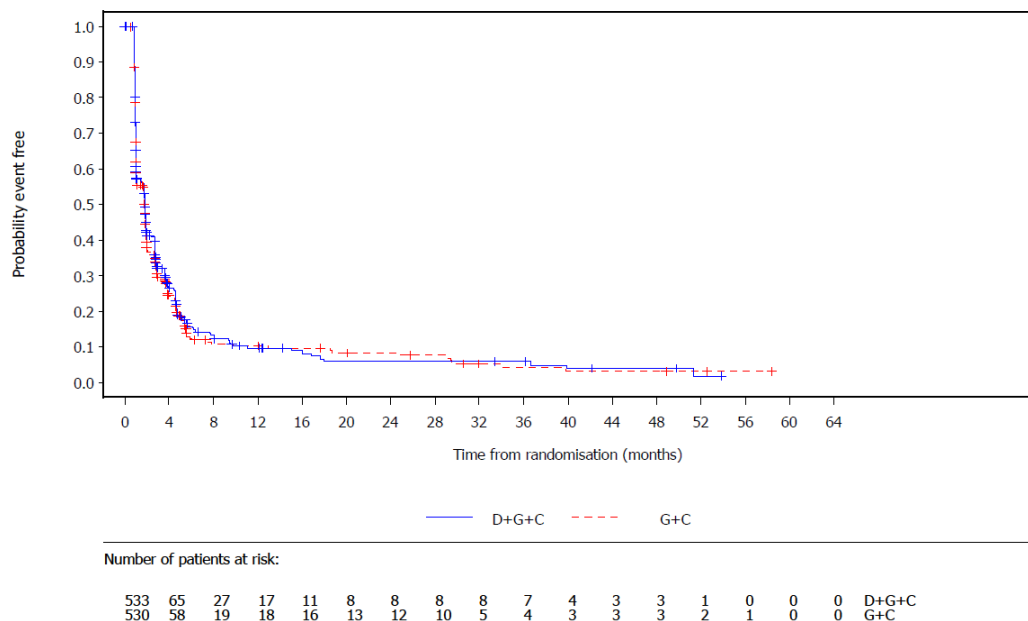


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

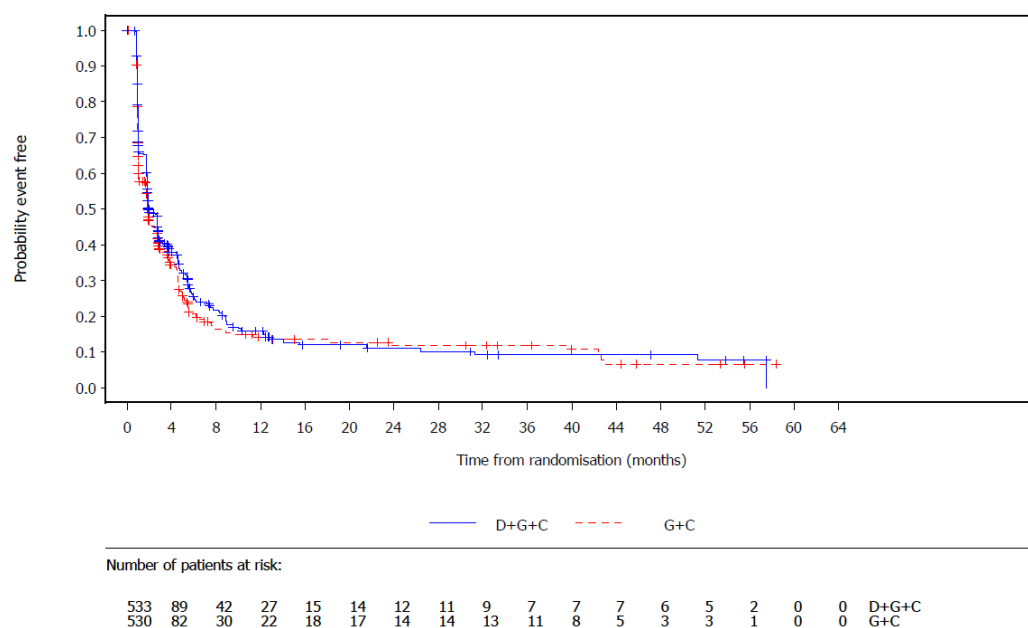


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

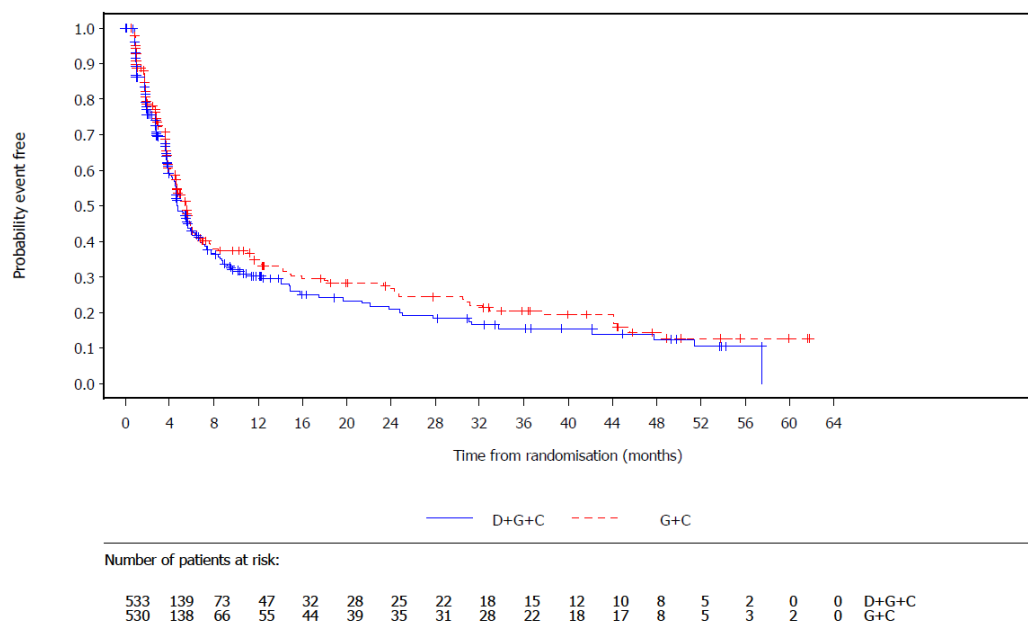


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Symptomatik (PGIS)

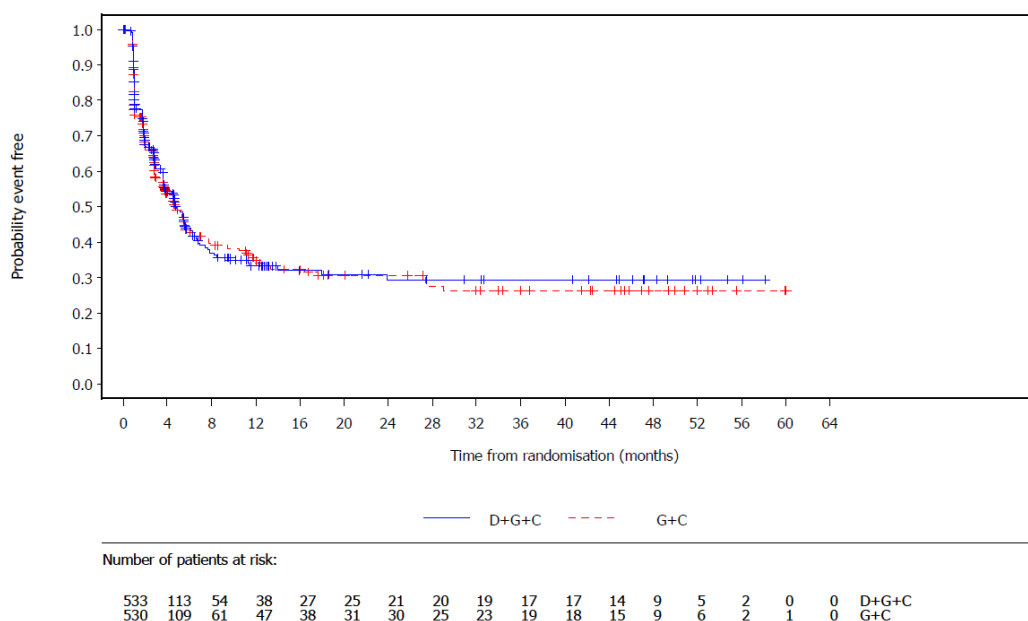


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptomatik (PGIS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 1 Punkt)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

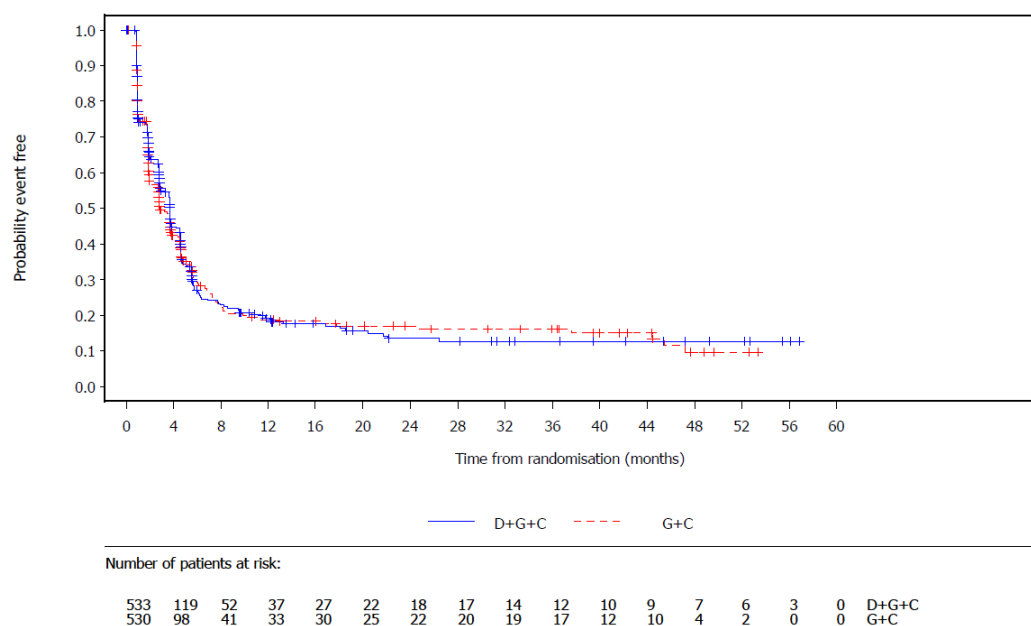


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)

Gesundheitszustand (PGIC)

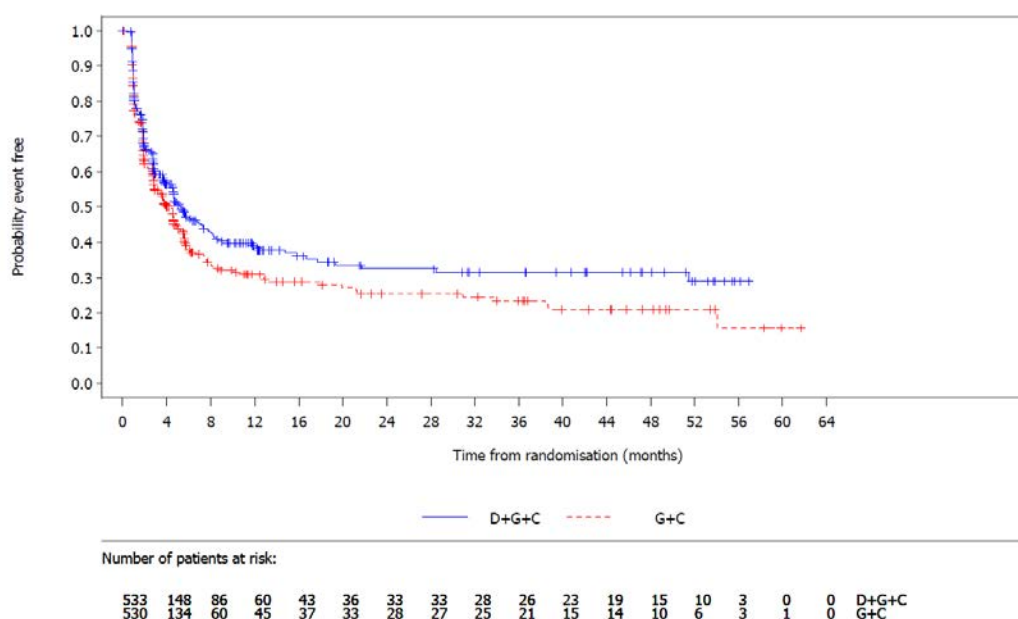


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC, Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf die Stufen 'Wenig schlechter [-1]', 'Etwas schlechter [-2]' oder 'Deutlich schlechter [-3]')

I Anhang B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

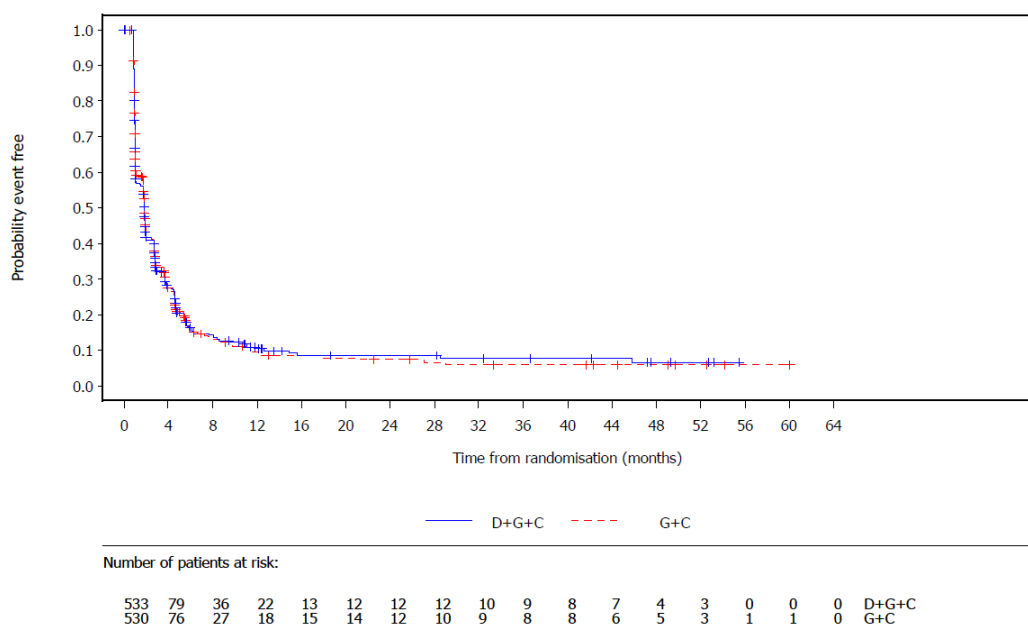


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

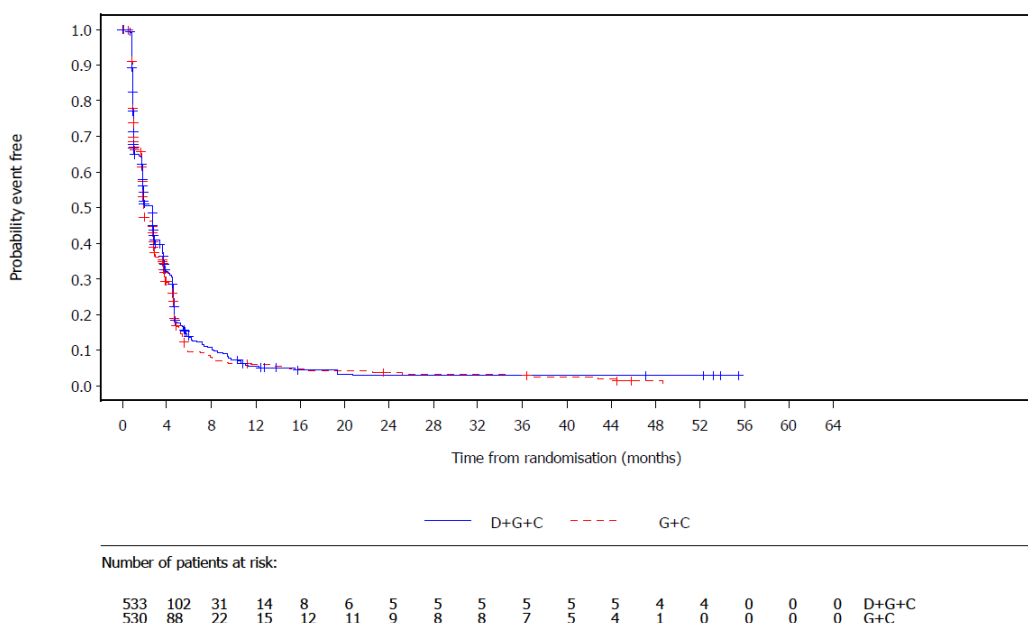


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

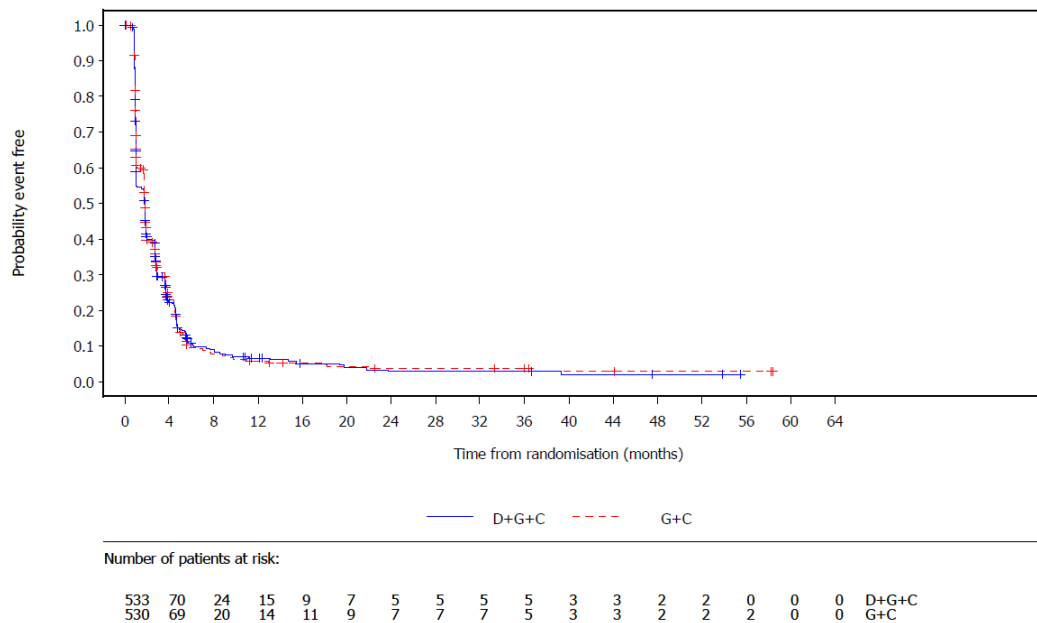


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

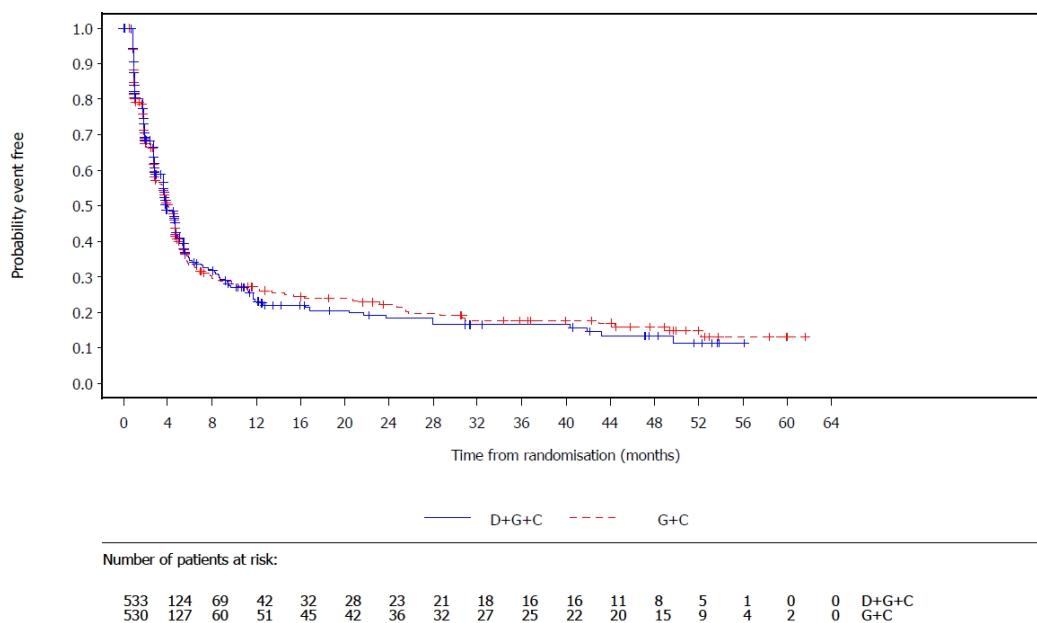


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

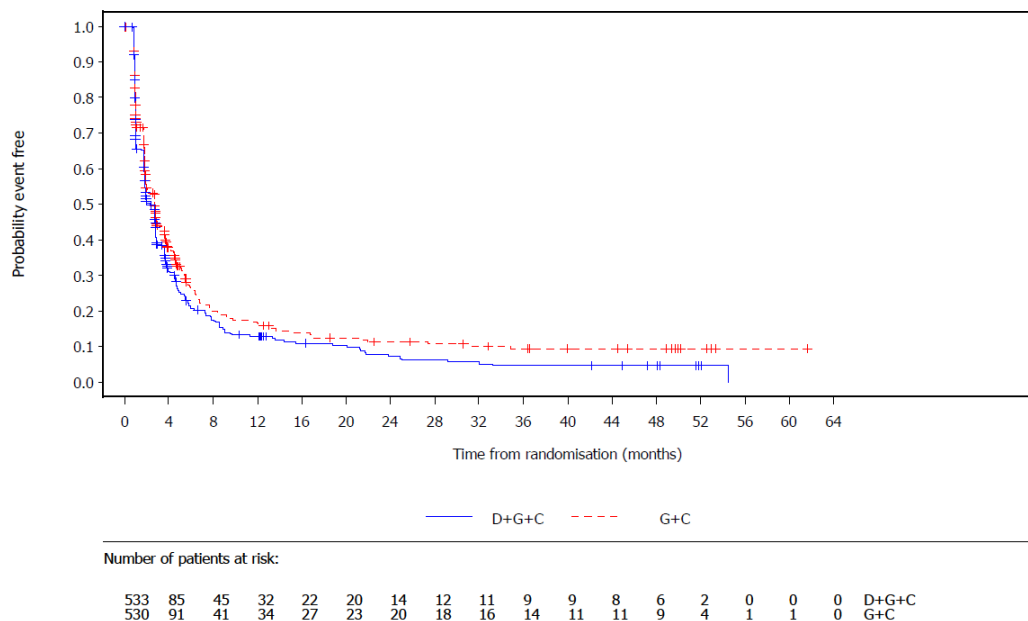


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

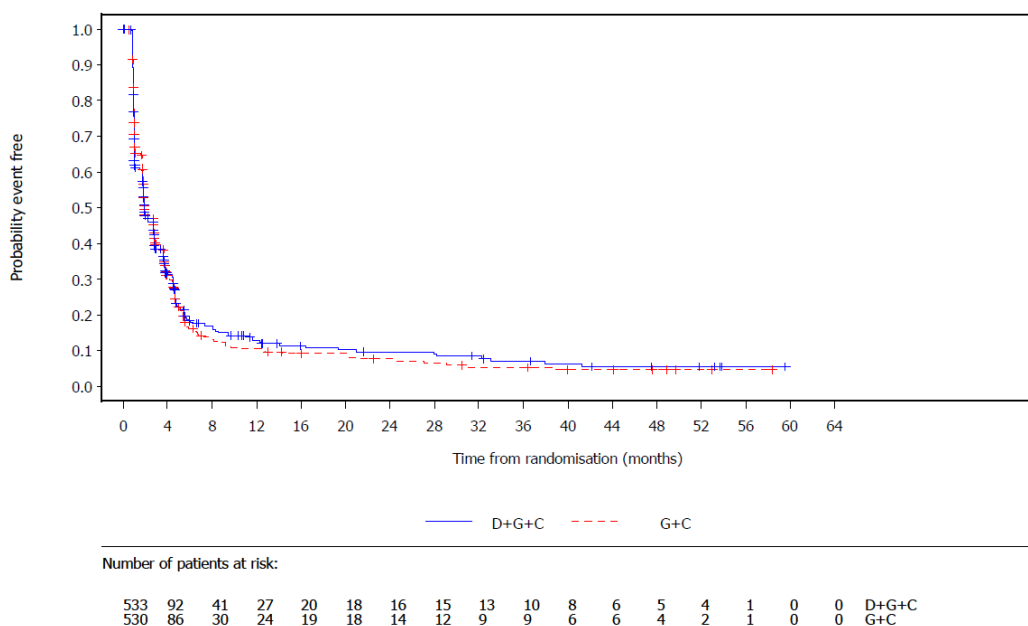


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.3 Subgruppenanalysen

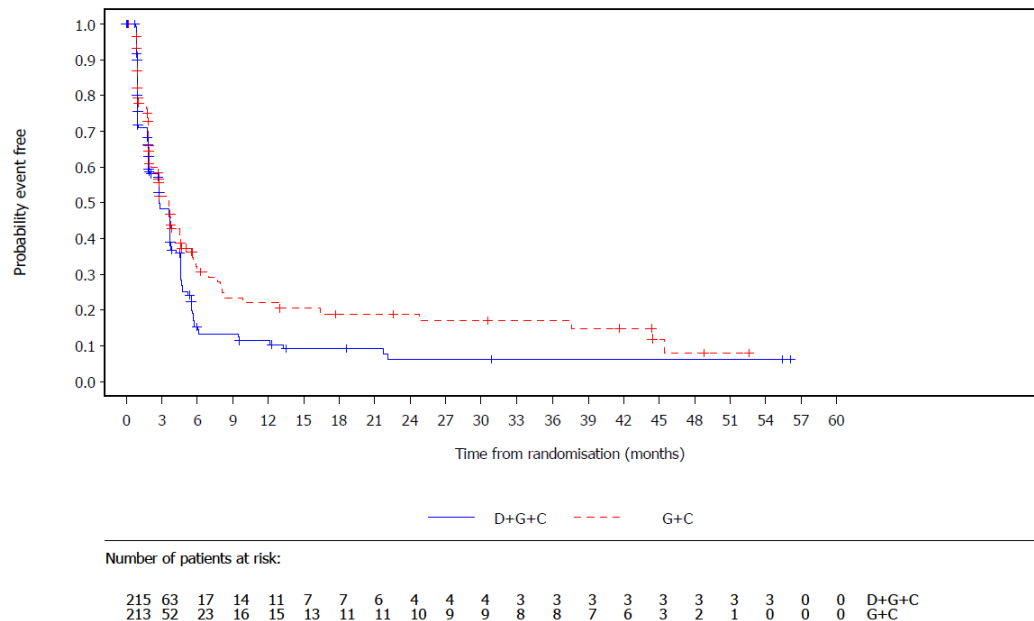


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Subgruppe „Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS“, Kategorie „T2N0“

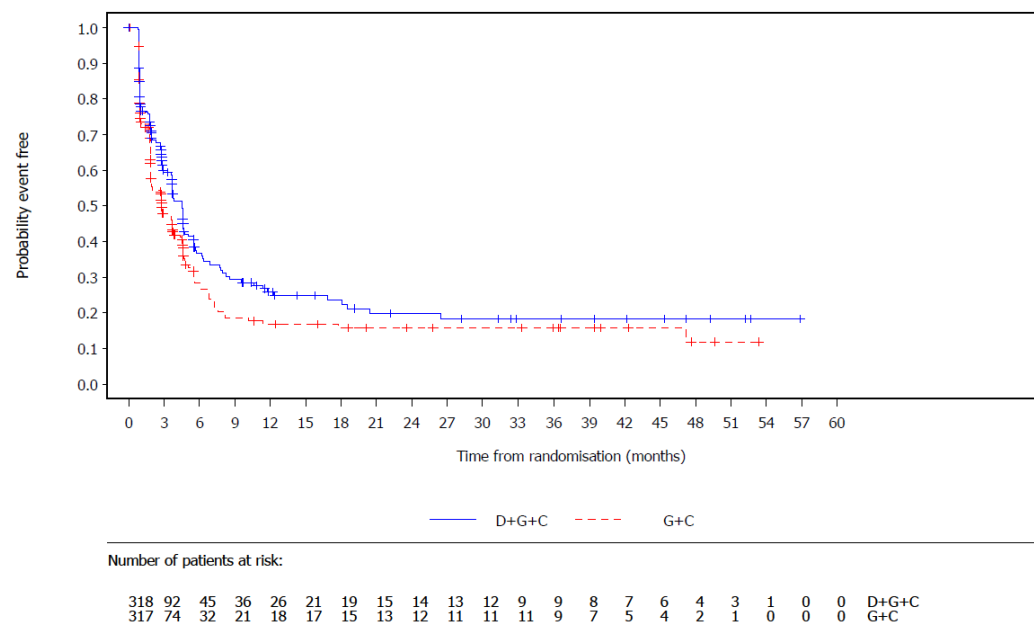


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Subgruppe „Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS“, Kategorie „> T2N0“

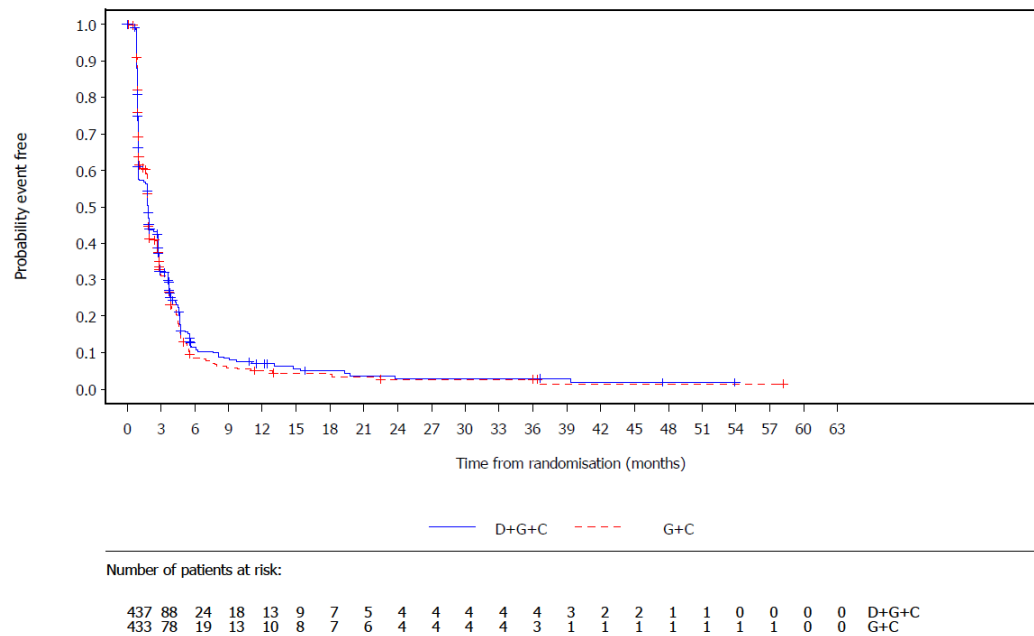


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „männlich“

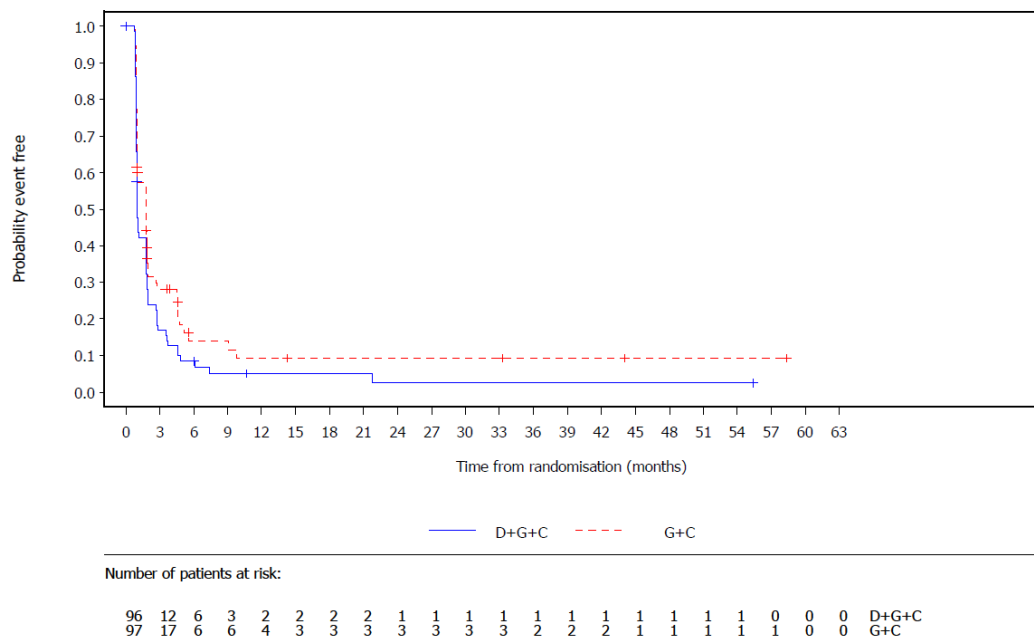


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „weiblich“

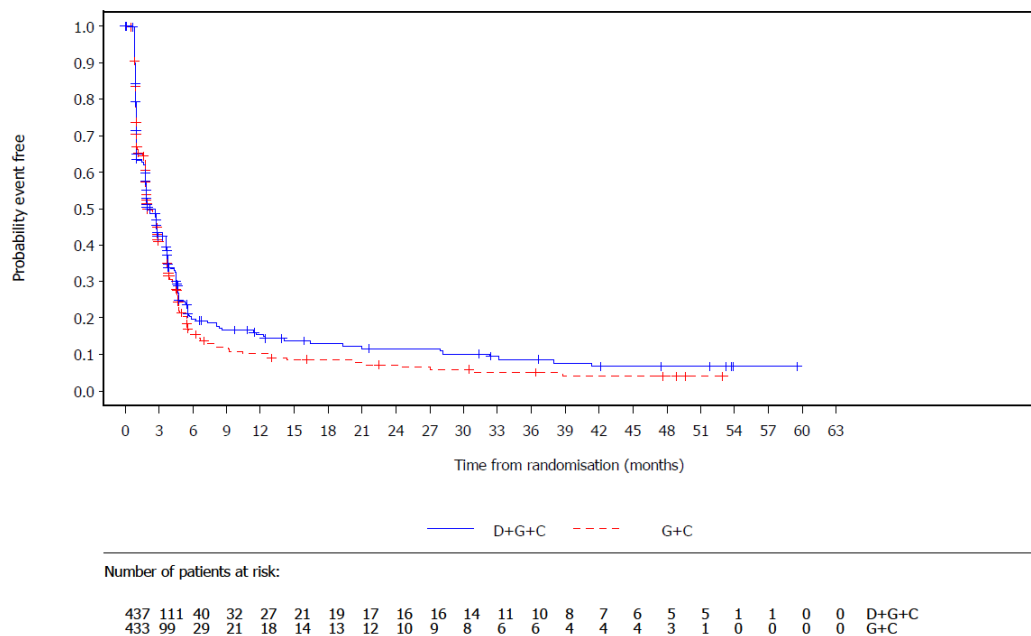


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „männlich“

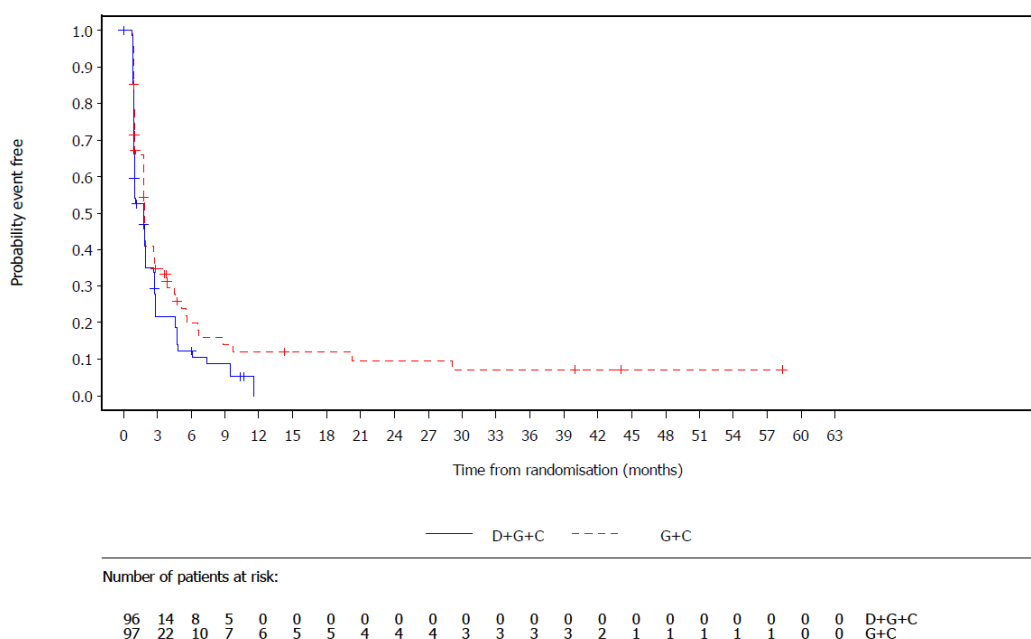


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Subgruppe „Geschlecht“, Kategorie „weiblich“

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten N = 526
NIAGARA		
Gesamtrate UEs	527 (99,4)	525 (99,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	237 (44,7)	157 (29,8)
Alopezie	49 (9,2)	57 (10,8)
Ausschlag	67 (12,6)	30 (5,7)
Ausschlag makulo-papulös	17 (3,2)	7 (1,3)
Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,9)	4 (0,8)
Ekzem	10 (1,9)	6 (1,1)
Erythem	10 (1,9)	2 (0,4)
Hyperhidrosis	11 (2,1)	7 (1,3)
Pruritus	80 (15,1)	38 (7,2)
Trockene Haut	10 (1,9)	5 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	433 (81,7)	398 (75,7)
Abdominalschmerz	66 (12,5)	41 (7,8)
Bauch aufgetrieben	29 (5,5)	23 (4,4)
Diarrhoe	109 (20,6)	74 (14,1)
Dyspepsie	49 (9,2)	47 (8,9)
Erbrechen	102 (19,2)	97 (18,4)
Flatulenz	14 (2,6)	5 (1,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	25 (4,7)	21 (4,0)
Hämorrhoiden	12 (2,3)	10 (1,9)
Ileus	19 (3,6)	13 (2,5)
Ileus paralytisch	6 (1,1)	11 (2,1)
Mundtrockenheit	17 (3,2)	3 (0,6)
Obstipation	205 (38,7)	203 (38,6)
Schmerzen Oberbauch	31 (5,8)	23 (4,4)
Schmerzen Unterbauch	15 (2,8)	13 (2,5)
Stomatitis	21 (4,0)	19 (3,6)
Übelkeit	284 (53,6)	255 (48,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	271 (51,1)	241 (45,8)
Appetit vermindert	141 (26,6)	131 (24,9)
Dehydratation	13 (2,5)	11 (2,1)
Diabetes mellitus	5 (0,9)	10 (1,9)
Hypalbuminämie	22 (4,2)	15 (2,9)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten
	N = 530	N = 526
Hyperglykämie	32 (6,0)	23 (4,4)
Hyperkaliämie	45 (8,5)	27 (5,1)
Hypokaliämie	33 (6,2)	24 (4,6)
Hyperkalzämie	11 (2,1)	9 (1,7)
Hypomagnesiämie	56 (10,6)	55 (10,5)
Hyponatriämie	21 (4,0)	24 (4,6)
Metabolische Azidose	5 (0,9)	10 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	378 (71,3)	354 (67,3)
Asthenie	93 (17,5)	96 (18,3)
Ermüdung	191 (36,0)	169 (32,1)
Fieber	110 (20,8)	87 (16,5)
Grippeähnliche Erkrankung	11 (2,1)	4 (0,8)
Ödem peripher	46 (8,7)	45 (8,6)
Schleimhautentzündung	13 (2,5)	12 (2,3)
Schmerz	11 (2,1)	2 (0,4)
Schüttelfrost	12 (2,3)	7 (1,3)
Unwohlsein	34 (6,4)	27 (5,1)
Augenerkrankungen	40 (7,5)	13 (2,5)
Sehen verschwommen	11 (2,1)	2 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	87 (16,4)	22 (4,2)
Hyperthyroidismus	31 (5,8)	9 (1,7)
Hypothyreose	61 (11,5)	11 (2,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	189 (35,7)	145 (27,6)
Belastungsdyspnoe	10 (1,9)	8 (1,5)
Dyspnoe	51 (9,6)	20 (3,8)
Epistaxis	14 (2,6)	8 (1,5)
Husten	36 (6,8)	24 (4,6)
Lungenembolie	39 (7,4)	18 (3,4)
Schluckauf	41 (7,7)	50 (9,5)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten
	N = 530	N = 526
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	62 (11,7)	56 (10,6)
Erektionsstörung	22 (4,2)	13 (2,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	203 (38,3)	194 (36,9)
Akute Nierenschädigung	45 (8,5)	33 (6,3)
Chronische Nierenerkrankung	20 (3,8)	18 (3,4)
Dysurie	28 (5,3)	19 (3,6)
Hämaturie	24 (4,5)	25 (4,8)
Harninkontinenz	19 (3,6)	18 (3,4)
Harnwegsobstruktion	12 (2,3)	6 (1,1)
Hydronephrose	28 (5,3)	37 (7,0)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	12 (2,3)	14 (2,7)
Nierenversagen	18 (3,4)	26 (4,9)
Pollakisurie	15 (2,8)	13 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	301 (56,8)	312 (59,3)
Anämie	205 (38,7)	213 (40,5)
Febrile Neutropenie	11 (2,1)	11 (2,1)
Leukopenie	31 (5,8)	37 (7,0)
Lymphopenie	10 (1,9)	5 (1,0)
Neutropenie	137 (25,8)	165 (31,4)
Thrombozytopenie	57 (10,8)	57 (10,8)
Erkrankungen des Immunsystems	11 (2,1)	14 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	216 (40,8)	195 (37,1)
Dysgeusie	40 (7,5)	33 (6,3)
Geschmacksstörung	11 (2,1)	8 (1,5)
Kopfschmerzen	59 (11,1)	59 (11,2)
Parästhesie	18 (3,4)	13 (2,5)
Periphere Neuropathie	32 (6,0)	29 (5,5)
Periphere sensorische Neuropathie	18 (3,4)	19 (3,6)
Schwindelgefühl	43 (8,1)	39 (7,4)
Synkope	13 (2,5)	7 (1,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	61 (11,5)	63 (12,0)
Tinnitus	36 (6,8)	43 (8,2)
Vertigo	12 (2,3)	12 (2,3)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten
	N = 530	N = 526
Gefäß Erkrankungen	173 (32,6)	141 (26,8)
Embolie	10 (1,9)	1 (0,2)
Hypertonie	61 (11,5)	43 (8,2)
Hypotonie	13 (2,5)	14 (2,7)
Lymphozele	16 (3,0)	11 (2,1)
Phlebitis	16 (3,0)	12 (2,3)
Thrombophlebitis	13 (2,5)	11 (2,1)
Tiefe Venenthrombose	18 (3,4)	14 (2,7)
Vaskulärer Schmerz	12 (2,3)	9 (1,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	76 (14,3)	60 (11,4)
Prostatakarzinom	35 (6,6)	31 (5,9)
Prostatakarzinom Stadium II	21 (4,0)	10 (1,9)
Herzerkrankungen	58 (10,9)	35 (6,7)
Vorhofflimmern	10 (1,9)	5 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	316 (59,6)	268 (51,0)
Akute Pyelonephritis	11 (2,1)	7 (1,3)
COVID-19	30 (5,7)	35 (6,7)
Harnwegsinfektion	159 (30,0)	153 (29,1)
Infektion der oberen Atemwege	9 (1,7)	15 (2,9)
Nasopharyngitis	12 (2,3)	7 (1,3)
Pneumonie	20 (3,8)	12 (2,3)
Postoperative Wundinfektion	12 (2,3)	4 (0,8)
Pyelonephritis	29 (5,5)	32 (6,1)
Sepsis	21 (4,0)	15 (2,9)
Urosepsis	22 (4,2)	12 (2,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (3,8)	15 (2,9)
Produktprobleme	11 (2,1)	9 (1,7)
Psychiatrische Erkrankungen	88 (16,6)	72 (13,7)
Angst	19 (3,6)	10 (1,9)
Depression	15 (2,8)	9 (1,7)
Schlaflosigkeit	43 (8,1)	45 (8,6)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^{b, c}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten
	N = 530	N = 526
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	175 (33,0)	144 (27,4)
Arthralgie	55 (10,4)	35 (6,7)
Flankenschmerz	11 (2,1)	11 (2,1)
Leistenschmerzen	6 (1,1)	11 (2,1)
Myalgie	32 (6,0)	13 (2,5)
Rückenschmerzen	51 (9,6)	47 (8,9)
Schmerz in einer Extremität	27 (5,1)	28 (5,3)
Untersuchungen	283 (53,4)	240 (45,6)
Alaninaminotransferase erhöht	46 (8,7)	38 (7,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (3,0)	7 (1,3)
Amylase erhöht	34 (6,4)	19 (3,6)
Aspartataminotransferase erhöht	25 (4,7)	24 (4,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	20 (3,8)	19 (3,6)
Gewicht erniedrigt	41 (7,7)	27 (5,1)
Kreatinin im Blut erhöht	98 (18,5)	77 (14,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	28 (5,3)	35 (6,7)
Lipase erhöht	39 (7,4)	27 (5,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	81 (15,3)	74 (14,1)
Thrombozytenzahl vermindert	37 (7,0)	35 (6,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	163 (30,8)	135 (25,7)
Postoperative Wundkomplikation	10 (1,9)	11 (2,1)
Schmerzen während eines Eingriffes	46 (8,7)	38 (7,2)
Sturz	11 (2,1)	11 (2,1)
Wundkomplikation	21 (4,0)	19 (3,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. mit Anpassungen in der Sortierung einzelner PTs unter die korrekte SOC gemäß Studienbericht		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten N = 526
NIAGARA		
Gesamtrate SUEs	326 (61,5)	287 (54,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (2,6)	18 (3,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (5,7)	14 (2,7)
Lungenembolie	18 (3,4)	5 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	66 (12,5)	58 (11,0)
Akute Nierenschädigung	25 (4,7)	24 (4,6)
Hydronephrose	15 (2,8)	8 (1,5)
Nierenversagen	8 (1,5)	10 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (2,8)	32 (6,1)
Anämie	5 (0,9)	17 (3,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53 (10,0)	35 (6,7)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (3,2)	13 (2,5)
Gefäßerkrankungen	21 (4,0)	21 (4,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	67 (12,6)	44 (8,4)
Prostatakarzinom	35 (6,6)	27 (5,1)
Prostatakarzinom Stadium II	21 (4,0)	10 (1,9)
Herzerkrankungen	23 (4,3)	10 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	153 (28,9)	136 (25,9)
Harnwegsinfektion	59 (11,1)	69 (13,1)
Pneumonie	12 (2,3)	5 (1,0)
Pyelonephritis	19 (3,6)	23 (4,4)
Sepsis	19 (3,6)	14 (2,7)
Urosepsis	20 (3,8)	10 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (3,4)	12 (2,3)
Untersuchungen	19 (3,6)	11 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (5,3)	23 (4,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten N = 526
SOC ^b PT ^b		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC ^b PT ^b	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten N = 526
NIAGARA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	380 (71,7)	365 (69,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (2,1)	4 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62 (11,7)	43 (8,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (5,3)	28 (5,3)
Ermüdung	8 (1,5)	10 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (6,6)	21 (4,0)
Lungenembolie	19 (3,6)	9 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	64 (12,1)	61 (11,6)
Akute Nierenschädigung	26 (4,9)	22 (4,2)
Hydronephrose	14 (2,6)	9 (1,7)
Nierenversagen	10 (1,9)	10 (1,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	152 (28,7)	170 (32,3)
Anämie	73 (13,8)	79 (15,0)
Febrile Neutropenie	10 (1,9)	11 (2,1)
Neutropenie	76 (14,3)	89 (16,9)
Thrombozytopenie	11 (2,1)	17 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (3,8)	18 (3,4)
Gefäßerkrankungen	42 (7,9)	35 (6,7)
Hypertonie	24 (4,5)	15 (2,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (5,3)	19 (3,6)
Prostatakarzinom	13 (2,5)	10 (1,9)
Herzerkrankungen	23 (4,3)	10 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	161 (30,4)	129 (24,5)
COVID-19	10 (1,9)	4 (0,8)
Harnwegsinfektion	75 (14,2)	70 (13,3)
Pyelonephritis	22 (4,2)	21 (4,0)
Sepsis	20 (3,8)	14 (2,7)
Urosepsis	20 (3,8)	10 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (1,9)	4 (0,8)

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin/ beobachtendes Abwarten
	N = 530	N = 526
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (10,0)	42 (8,0)
Hyperkaliämie	10 (1,9)	8 (1,5)
Untersuchungen	90 (17,0)	72 (13,7)
Kreatinin im Blut erhöht	12 (2,3)	4 (0,8)
Lipase erhöht	12 (2,3)	7 (1,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (7,0)	35 (6,7)
Thrombozytenzahl vermindert	15 (2,8)	14 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (7,2)	26 (4,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SOC ^b PT ^b	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 526
NIAGARA		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	111 (20,9) ^c	80 (15,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (2,6)	11 (2,1)
Asthenie	4 (0,8)	4 (0,8)
Ermüdung	2 (0,4)	2 (0,4)
Fieber	3 (0,6)	2 (0,4)
Unwohlsein	2 (0,4)	2 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	4 (0,8)	0 (0)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (1,3)	2 (0,4)
Lungenembolie	2 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (2,8)	9 (1,7)
Akute Nierenschädigung	5 (0,9)	2 (0,4)
Chronische Nierenerkrankung	6 (1,1)	3 (0,6)
Nephritis	3 (0,6)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,2)	2 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (3,6) ^d	22 (4,2)
Anämie	7 (1,3)	7 (1,3)
Leukopenie	2 (0,4)	1 (0,2)
Neutropenie	8 (1,5) ^e	11 (2,1)
Thrombozytopenie	2 (0,4)	4 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (1,9)	6 (1,1)
Abdominalschmerz	1 (0,2)	2 (0,4)
Diarrhoe	2 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,4)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (1,1)	8 (1,5)
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,2)	2 (0,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (0,8)	4 (0,8)
Tinnitus	1 (0,2)	2 (0,4)
Gefäßerkrankungen	3 (0,6)	2 (0,4)

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N = 530	N = 526
Herzerkrankungen	10 (1,9)	2 (0,4)
Herzinsuffizienz	2 (0,4)	0 (0)
Myokardinfarkt	2 (0,4)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (1,7)	4 (0,8)
COVID-19	2 (0,4)	1 (0,2)
Sepsis	2 (0,4)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,4)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (0,9)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (1,3)	0 (0)
Appetit vermindert	2 (0,4)	0 (0)
Untersuchungen	17 (3,2)	17 (3,2)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,4)	3 (0,6)
Blutharnstoff erhöht	0 (0)	2 (0,4)
Kreatinin im Blut erhöht	7 (1,3)	4 (0,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,2)	2 (0,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,4)	3 (0,6)
Renale Kreatininclearance vermindert	1 (0,2)	2 (0,4)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (0,6)	0 (0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und Studienbericht, im Studienbericht: 112 (21,1) d. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und Studienbericht, im Studienbericht: 20 (3,8) e. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und Studienbericht, im Studienbericht: 9 (1,7) COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Ergebnisse zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs

Tabelle 25: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie GT ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 526
NIAGARA		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	262 (49,4)	139 (26,4)
Andere seltene/verschiedene	8 (1,5)	4 (0,8)
Perikarditis	0 (0)	1 (0,2)
Polymyalgia rheumatica	1 (0,2)	0 (0)
Sarkoidose	2 (0,4)	0 (0)
Vaskulitis	4 (0,8)	3 (0,6)
Vitiligo	1 (0,2)	0 (0)
Dermatitis oder Hautausschlag	113 (21,3)	54 (10,3)
Ausschlag	67 (12,6)	30 (5,7)
Ausschlag makulo-papulös	17 (3,2)	7 (1,3)
Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,9)	4 (0,8)
Ausschlag papulös	5 (0,9)	3 (0,6)
Ausschlag pustulös	5 (0,9)	1 (0,2)
Dermatitis	5 (0,9)	3 (0,6)
Dermatitis bullös	1 (0,2)	1 (0,2)
Ekzem	10 (1,9)	6 (1,1)
Erythematöser Hautausschlag	4 (0,8)	0 (0)
Lichen planus	0 (0)	1 (0,2)
Makulöser Ausschlag	0 (0)	2 (0,4)
Pityriasis rosea	1 (0,2)	0 (0)
Psoriasis	2 (0,4)	1 (0,2)
Durchfall oder Colitis	114 (21,5)	75 (14,3)
Diarrhö	109 (20,6)	74 (14,1)
Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0)
Immunvermittelte Enterokolitis	2 (0,4)	0 (0)
Kolitis	5 (0,9)	1 (0,2)
Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	2 (0,4)	1 (0,2)
Pankreatitis	2 (0,4)	1 (0,2)

Tabelle 25: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie GT ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N = 530	N = 526
Ereignisse der Nieren	6 (1,1)	2 (0,4)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Nephritis	5 (0,9)	2 (0,4)
Hepatische Ereignisse	5 (0,9)	1 (0,2)
Akute Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	0 (0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	2 (0,4)	1 (0,2)
Hyperthyreose Ereignisse	31 (5,8)	9 (1,7)
Hyperthyroidismus	31 (5,8)	9 (1,7)
Hypophysitis	3 (0,6)	0 (0)
Hypophysitis	2 (0,4)	0 (0)
Hypopituitarismus	1 (0,2)	0 (0)
Hypothyreose Ereignisse	62 (11,7)	12 (2,3)
Hypothyreose	61 (11,5)	11 (2,1)
Primäre Hypothyreose	1 (0,2)	0 (0)
Zentrale Hypothyreose	0 (0)	1 (0,2)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,2)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	3 (0,6)	0 (0)
Myositis	3 (0,6)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	2 (0,4)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	2 (0,4)	0 (0)
Pneumonitis	10 (1,9)	3 (0,6)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	8 (1,5)	3 (0,6)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 26.1; GT- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 25: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie GT ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 526
GT: Grouped Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie GT ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 526
NIAGARA		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs	24 (4,5)	5 (1,0)
Andere seltene/verschiedene	1 (0,2)	0 (0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0,2)	0 (0)
Dermatitis oder Hautausschlag	1 (0,2)	1 (0,2)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,2)
Ekzem	1 (0,2)	0 (0)
Durchfall oder Colitis	10 (1,9)	1 (0,2)
Diarrhoe	6 (1,1)	1 (0,2)
Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0)
Kolitis	2 (0,4)	0 (0)
Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	0 (0)	1 (0,2)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,2)
Ereignisse der Nieren	4 (0,8)	1 (0,2)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Nephritis	3 (0,6)	1 (0,2)
Hepatische Ereignisse	1 (0,2)	0 (0)
Akute Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Hyperthyreose Ereignisse	1 (0,2)	0 (0)
Hyperthyroidismus	1 (0,2)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,2)	0 (0)
Hypopituitarismus	1 (0,2)	0 (0)
Hypothyreose Ereignisse	1 (0,2)	0 (0)
Hypothyreose	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,6)	1 (0,2)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Thyroiditis	1 (0,2)	0 (0)
Thyroiditis	1 (0,2)	0 (0)
a. MedDRA-Version 26.1; GT- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		

Tabelle 26: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie GT ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 526
GT: Grouped Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten

Studie GT ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 530	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 526
NIAGARA		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	23 (4,3)	7 (1,3)
Dermatitis oder Hautausschlag	4 (0,8)	3 (0,6)
Ausschlag	2 (0,4)	1 (0,2)
Ausschlag makulo-papulös	1 (0,2)	1 (0,2)
Ausschlag mit Juckreiz	0 (0)	1 (0,2)
Ekzem	1 (0,2)	0 (0)
Durchfall oder Colitis	9 (1,7)	2 (0,4)
Diarrhoe	8 (1,5)	2 (0,4)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0)
Ereignisse der Nieren	2 (0,4)	1 (0,2)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
Nephritis	1 (0,2)	1 (0,2)
Hepatische Ereignisse	4 (0,8)	0 (0)
Akute Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	0 (0)
Autoimmune Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Hypothyreose Ereignisse	2 (0,4)	0 (0)
Hypothyreose	2 (0,4)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,2)
a. MedDRA-Version 26.1; GT- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GT: Grouped Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 28: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
NIAGARA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	533	n. b. [41,9; n. b.] 136 (25,5)	530	n. b. [24,1; n. b.] 169 (31,9)	0,75 [0,59; 0,93]; 0,011
a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. > T2N0a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ] HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

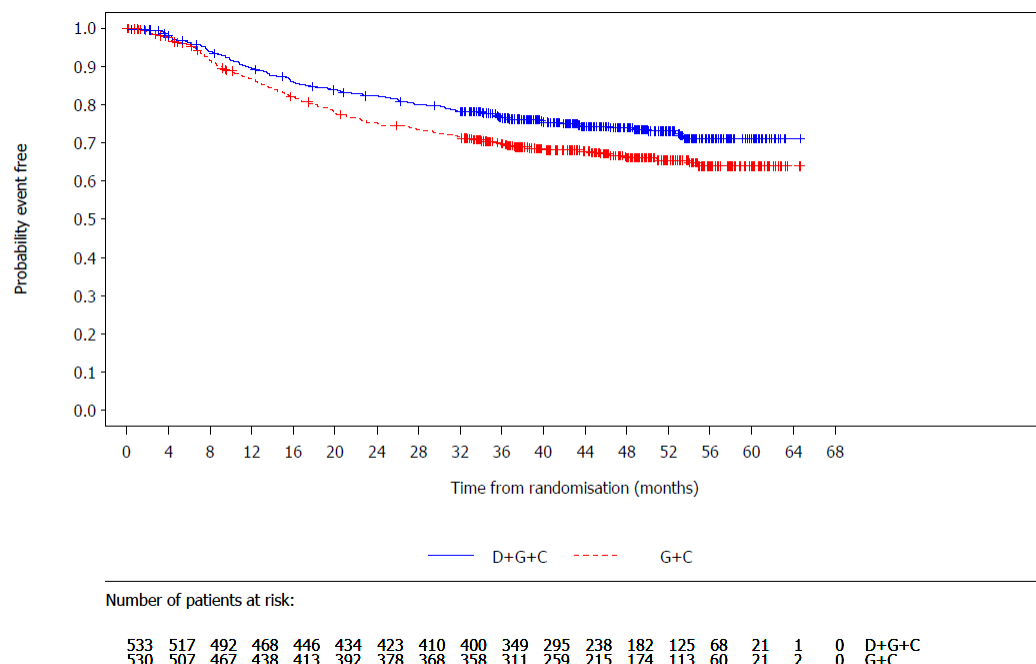


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

I Anhang F Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Tabelle 29: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
NIAGARA					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	530	0,1 [0,1; 0,1] 527 (99,4)	526	0,1 [0,1; 0,2] 525 (99,8)	–
SUEs	530	5,3 [4,7; 6,1] 326 (61,5)	526	5,5 [5,1; 6,0] 287 (54,6)	0,85 [0,72; 1,01] ^b ; 0,058
schwere UEs ^c	530	3,3 [2,7; 3,8] 380 (71,7)	526	2,7 [2,3; 3,5] 365 (69,4)	0,84 [0,73; 0,98] ^b ; 0,023
Abbruch wegen UEs	530	22,3 [22,3; n. b.] 111 (20,9) ^d	526	n. e. 80 (15,2)	1,05 [0,78; 1,43] ^b ; 0,735
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	530	9,9 [8,0; 13,9] 262 (49,4)	526	8,6 [7,2; 9,1] 139 (26,4)	–
immunvermittelte SUEs	530	n. e. 24 (4,5)	526	n. e. 5 (1,0)	2,53 [0,96; 7,86] ^b ; 0,068
immunvermittelte schwere UEs ^c	530	n. e. 23 (4,3)	526	n. e. 7 (1,3)	2,57 [1,13; 6,57] ^b ; 0,027
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs ^c)	530	n. e. 64 (12,1)	526	7,7 [6,8; 9,1] 61 (11,6)	0,37 [0,24; 0,57] ^b ; < 0,001
a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. > T2N0a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]					
b. Effektschätzung nicht interpretierbar. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
d. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und Studienbericht, im Studienbericht: 112 (21,1)					

Tabelle 29: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

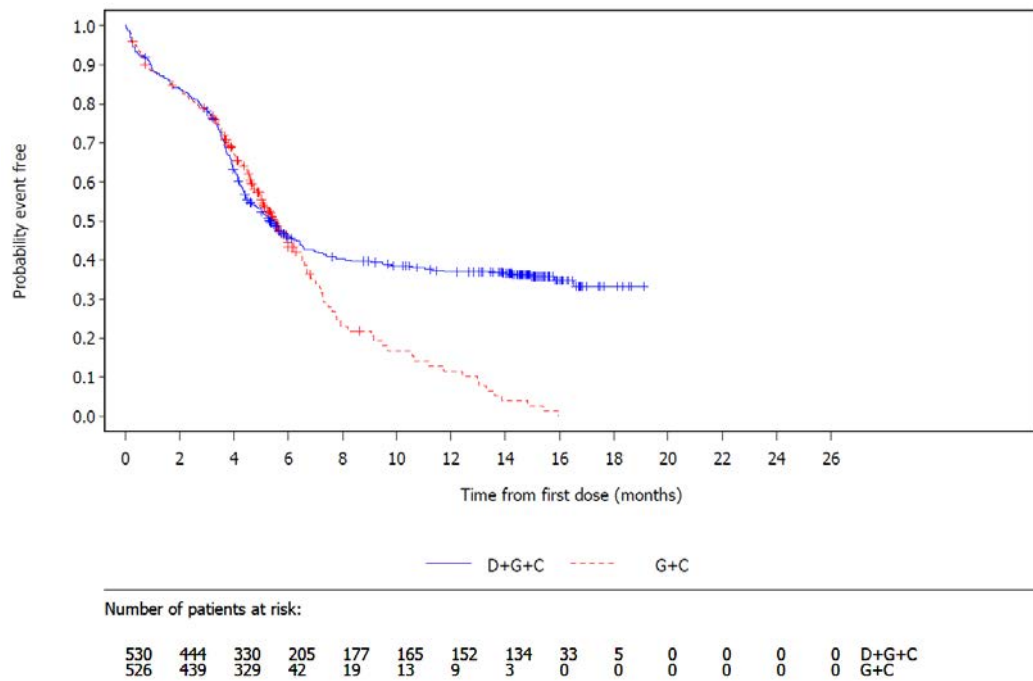


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs

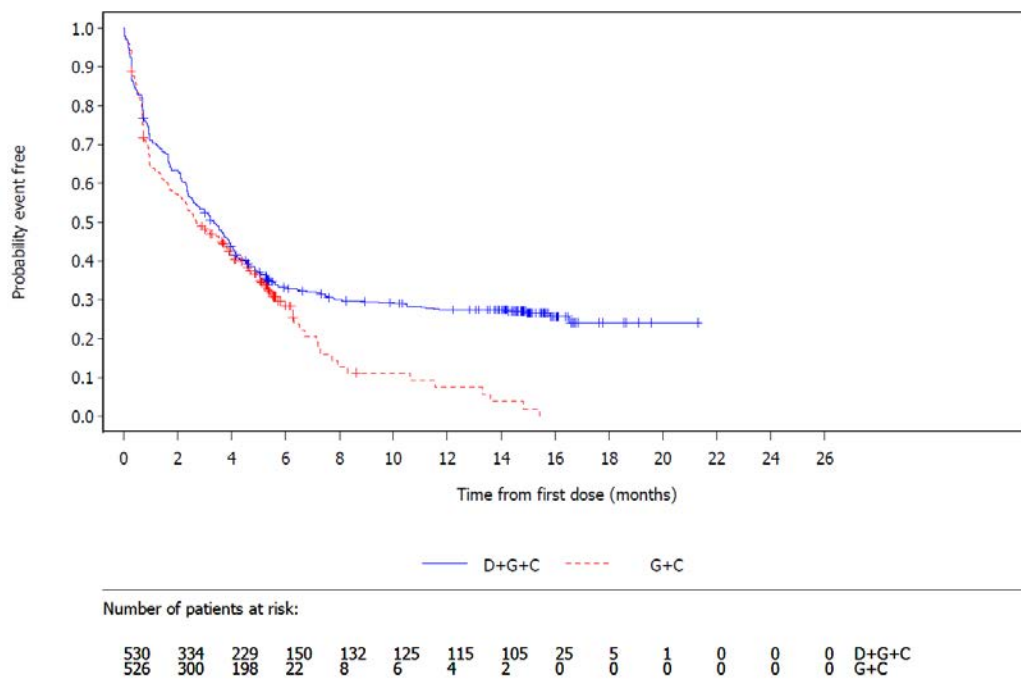


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

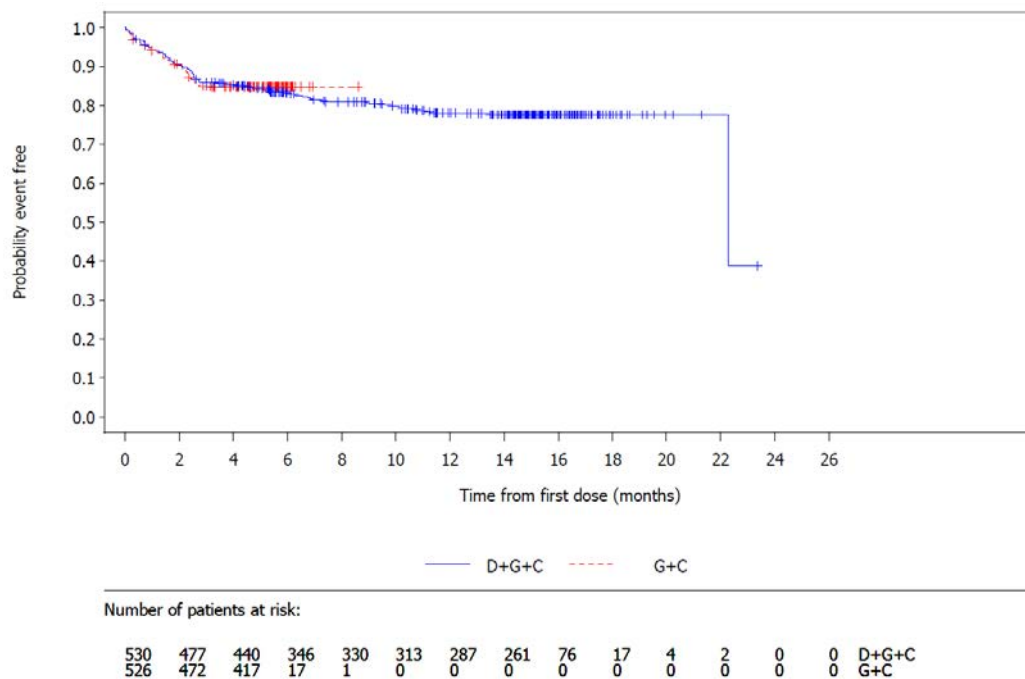


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

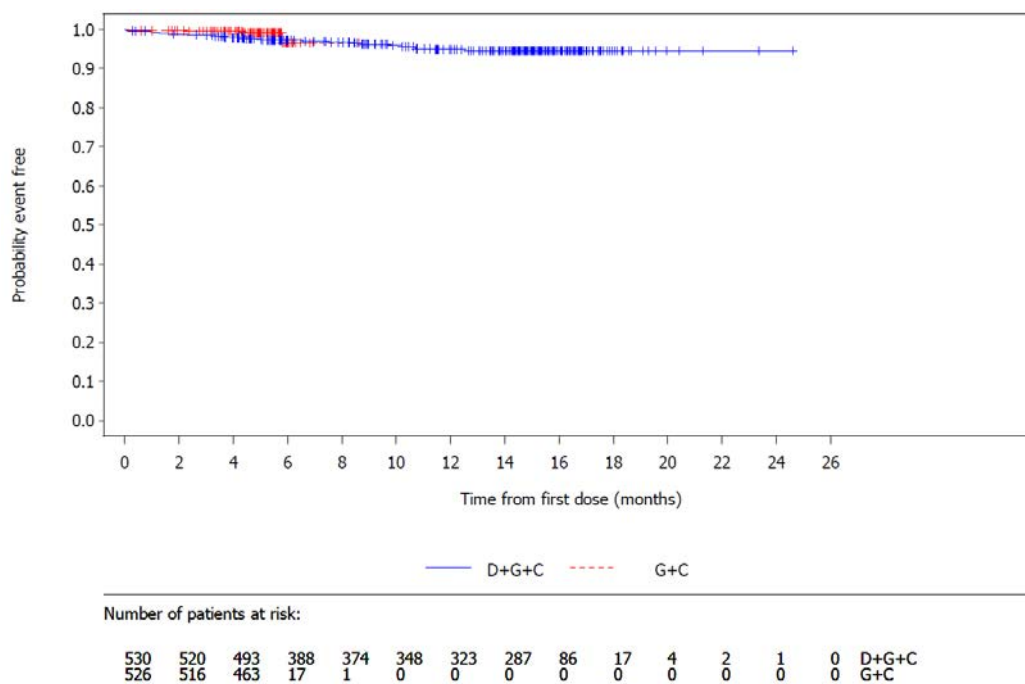


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs

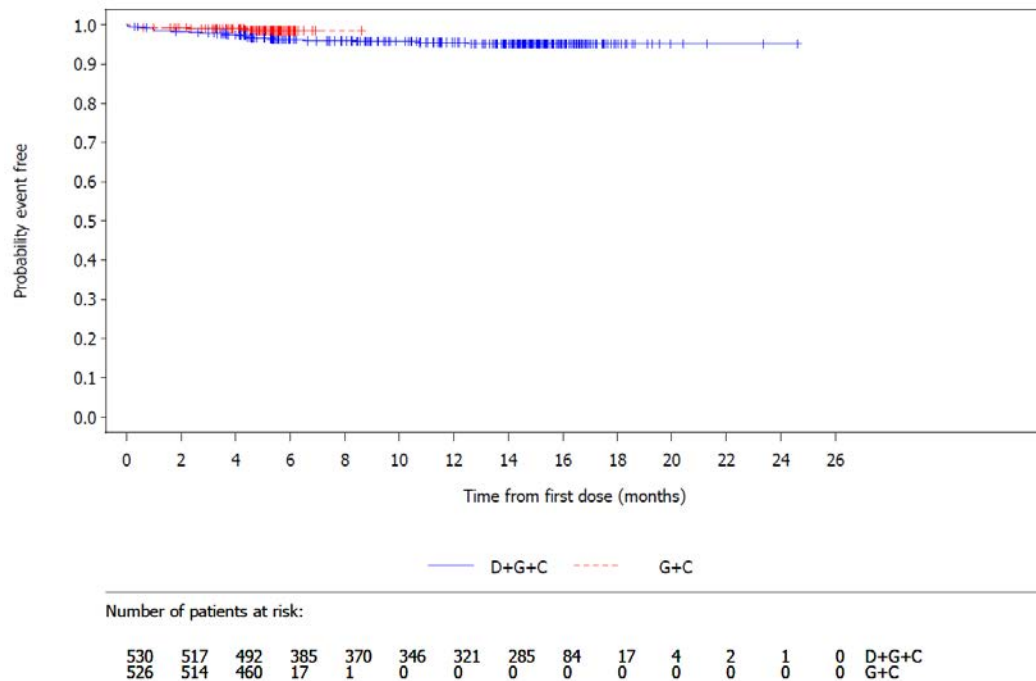


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

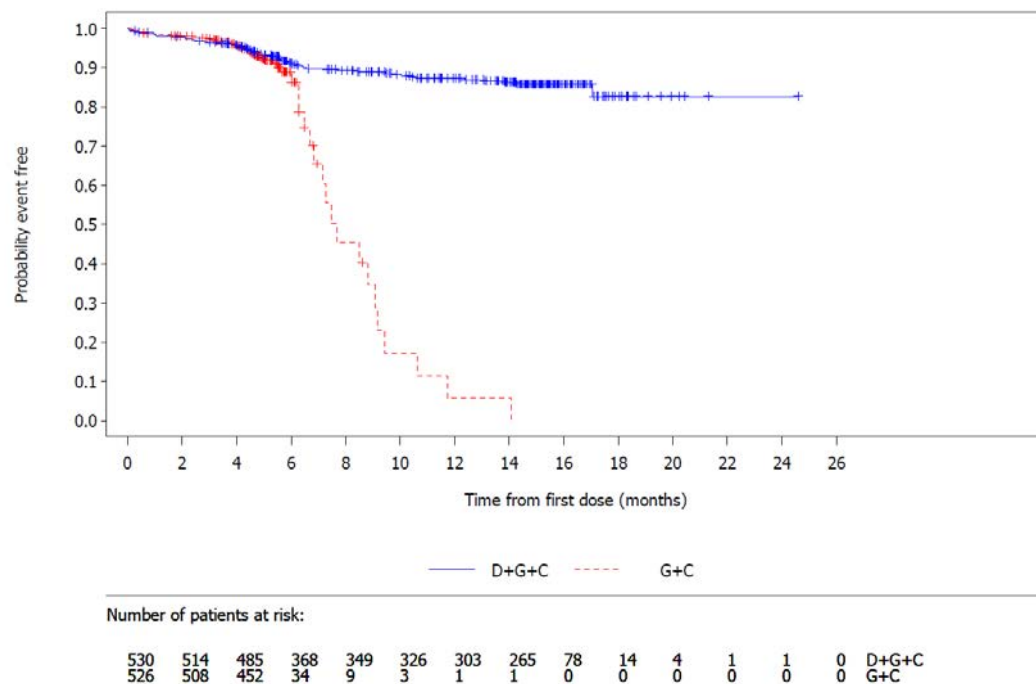


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)

I Anhang G Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Die empfohlene Dosis beträgt in der neoadjuvanten Phase der Behandlung 1.500 mg, die in Kombination mit Chemotherapie alle drei Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde für vier Zyklen vor der Operation gegeben werden. In der adjuvanten Phase nach der Operation werden 1.500 mg als Monotherapie alle vier Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde für bis zu acht Zyklen gegeben.

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

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

Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von IMFINZI® empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf diese Patientengruppe zu ziehen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von Pneumonitis (immunvermittelt und nicht-immunvermittelt), sowie weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen wie Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Ausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten. Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung (AID) deuten die Daten aus Beobachtungsstudien auf ein erhöhtes Risiko für immunbezogene Nebenwirkungen nach einer Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende AID hin.

Darüber hinaus traten häufig Schübe der AID-Grunderkrankung auf, aber sie waren in der Mehrheit leicht und behandelbar.

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.25
II 4 Literatur	II.26

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 2b (Patientinnen und Patienten früherer Stadien mit Progression).....	II.9

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
MIBC	muskelinvasives Blasenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Harnblasenkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Durvalumab [1]. Demnach ist Durvalumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC).

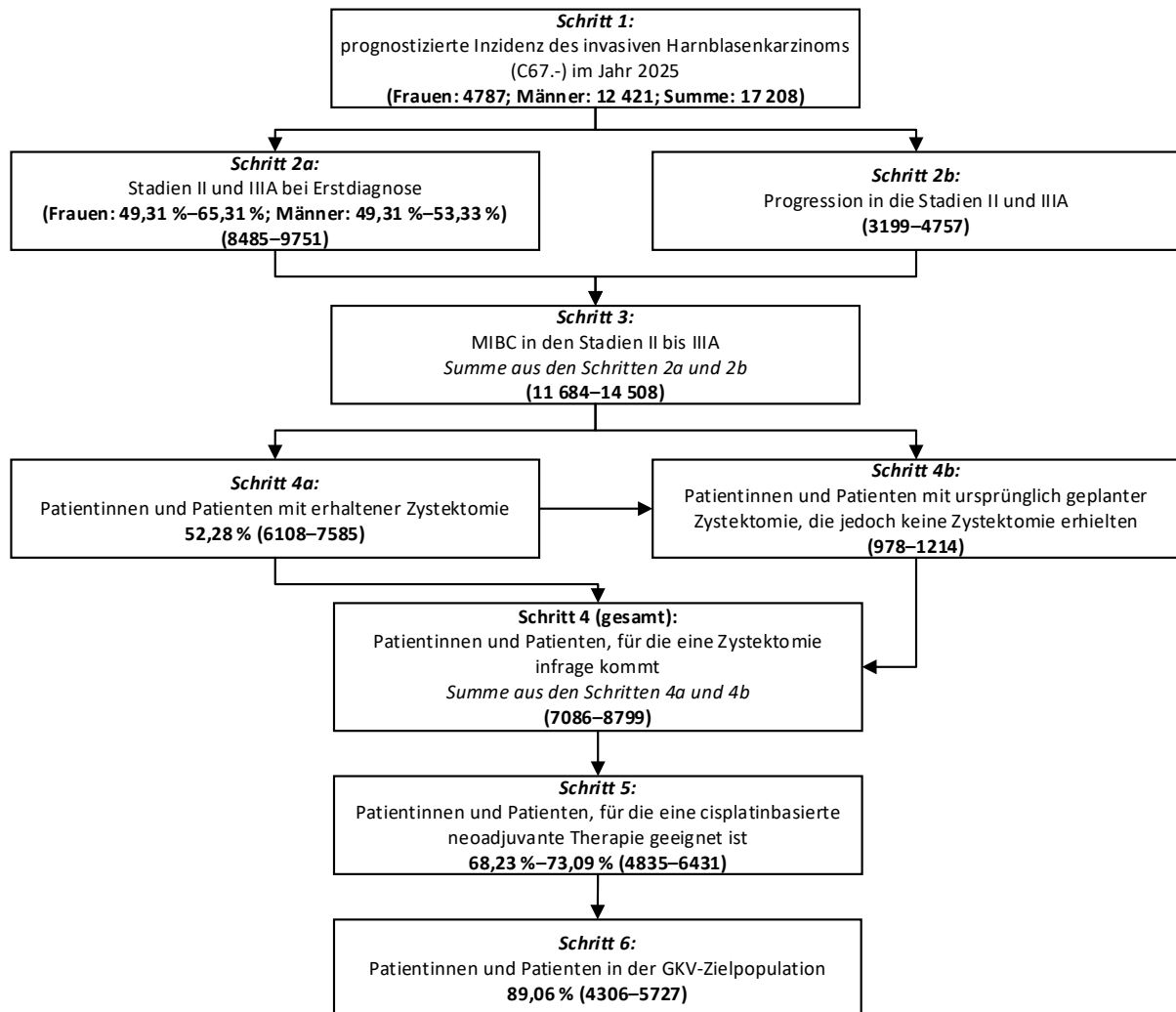
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass trotz Durchführung einer leitlinienkonformen neoadjuvanten Therapie ein hoher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten innerhalb von 5 Jahren eine Progression der Erkrankung erleidet oder verstirbt. Aus diesem Grund bestehe weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit MIBC, die beispielsweise die Risiken eines Wiederauftretens der Erkrankung minimieren, ohne die Lebensqualität dabei weiter einzuschränken.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIBC: muskelinvasives Blasenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des invasiven Harnblasenkarzinoms (C67.-) im Jahr 2025

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des invasiven Harnblasenkarzinoms für das Jahr 2025, klassifiziert mit dem Diagnosecode C67.- (Bösartige Neubildung der Harnblase) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür entnimmt der pU zunächst die geschlechterspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2013 bis 2022 einer Datenbankabfrage (Datenstand: 05.09.2024) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) [2]. Die rohen Inzidenzraten extrapoliert er nachfolgend mittels linearer Regression bis zum Jahr 2030. Die für das Jahr 2025 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer

überträgt er anschließend auf die jeweils vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2025 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkung niedriger Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) vorausberechneten geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahlen [3]. Auf diese Weise prognostiziert der pU eine Anzahl von 4787 Frauen und 12 421 Männern, in Summe 17 208 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2025 neu am invasiven Harnblasenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem resezierbaren MIBC

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit resezierbarem MIBC als Patientinnen und Patienten in den Stadien II und IIIA nach Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [4]. Diese ermittelt er wiederum über 2 verschiedene Populationen:

- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung sich bei Erstdiagnose in den Stadien II bzw. IIIA befindet (Schritt 2a)
- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose des nicht muskelinvasiven Blasenkarzinoms (In-situ-Tumore [Tis], nicht invasive papilläre Tumore [Ta] und Stadium I) im Krankheitsverlauf in die Stadien II bzw. IIIA progrediert (Schritt 2b).

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den Stadien II und IIIA bei Erstdiagnose

Der pU führt zunächst aus, dass Tumoren gemäß der UICC-Stadien 0a, 0is und I das nicht muskelinvasive Blasenkarzinom darstellen, das entsprechend nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet [1] umfasst ist. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patientinnen und Patienten im Stadium 0 gänzlich ausgeschlossen, da diese nicht über den ICD-10-Code C67.- erfasst werden.

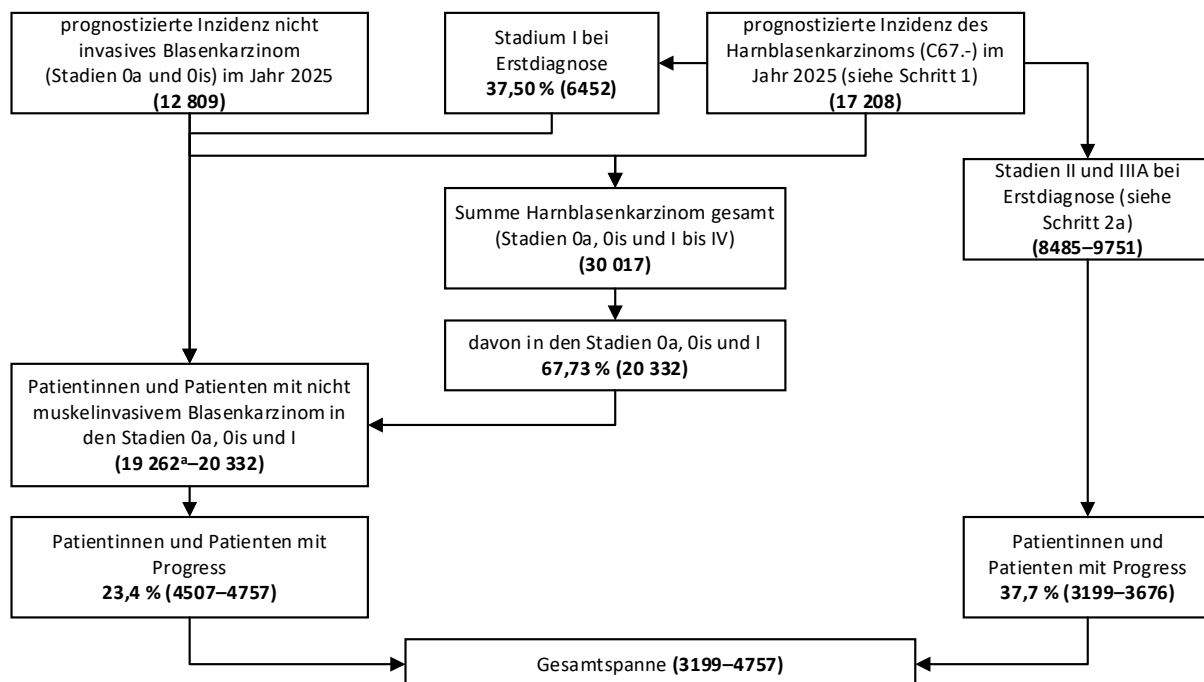
Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den Stadien II bzw. IIIA an allen Harnblasenkarzinom-Fällen in den Stadien I bis IV zu ermitteln, zieht er den „Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren“ der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2024 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2022 aus 48 Harnblasenkrebszentren enthält [5]. Der Bericht enthält Angaben zu insgesamt 6034 Primärfällen mit einem Harnblasenkarzinom, wovon 3115 den Stadien I bis IV zuzuordnen sind. Der pU ermittelt auf Basis dessen einen Anteilswert von 32,91 % der Fälle in Stadium II und 16,40 % der Fälle in Stadium IIIA (in Summe 49,31 %) und überträgt den Anteilswert auf die Patientenzahl aus Schritt 1. Hierdurch gibt er für die Untergrenze eine Anzahl von 8485 Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den Stadien II bzw. IIIA an.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Publikation von Kraywinkel et al. [6] zur Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland heran. Dort werden u. a. Ergebnisse zur Inzidenz des

Harnblasenkarzinoms für die Jahre 2013 bis 2014 auf Basis von Inzidenzschätzungen des ZfKD berichtet. Mittels einer Auswertung nach der Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen [TNM-Klassifikation]) nach der 7. Auflage (TNM) berechnet der pU für die Stadien T2, T3 und T4 an allen Stadien T1 bis T4 für Frauen einen Anteilswert von 65,31 % und für Männer einen Anteilswert von 53,33 %. Der pU überträgt die geschlechterspezifischen Anteilswerte auf die jeweilige Inzidenz aus Schritt 1 und ermittelt durch Summenbildung eine Obergrenze von 9751 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium II bzw. IIIA progredieren

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium II bzw. IIIA progredieren über mehrere Teilschritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



- a. Der pU summiert für die Untergrenze die prognostizierte Inzidenz des nicht invasiven Blasenkarzinoms (Stadien 0a und 0is) im Jahr 2025 (n = 12 809) und die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Stadium I bei Erstdiagnose (n = 6452).

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 2b (Patientinnen und Patienten früherer Stadien mit Progression)

Prognostizierte Inzidenz der Patientinnen und Patienten in den Stadien 0a, 0is und I (nicht muskelinvasives Blasenkarzinom) im Jahr 2025

Der pU geht davon aus, dass Fälle nach ICD-10-Code C67.- im Stadium I sowie die ICD-10-Codes D09.0 (Carcinoma in situ der Harnblase) und D41.4 (Neubildungen unsicheren oder

unbekannten Verhaltens der Harnblase) das nicht muskelinvasive Harnblasenkarzinom darstellen. Um zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Stadien 0a und 0is zu ermitteln zieht der pU die Berichte „Krebs in Deutschland“ des RKI für die Jahre 2011 / 2012 [7], 2013 / 2014 [8], 2015 / 2016 [9], 2017 / 2018 [10] sowie 2019 / 2020 [11] heran. Er berechnet auf Basis der Berichte die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2011 bis 2020 für die Stadien 0a und 0is, indem er die Differenz der Summe der rohen Neuerkrankungsraten der ICD-10-Codes C67.-, D09.0 und D41.4 und der rohen Neuerkrankungsraten ausschließlich klassifiziert mit dem ICD-10-Code C67.- bildet. Analog zu seinem Vorgehen in Schritt 1 extrapoliert der pU die Inzidenzraten mittels linearer Regression bis zum Jahr 2030 und überträgt diese (jeweils für Männer und Frauen) auf die vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2025 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 (Auswirkung niedriger Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) vorausberechneten geschlechtsspezifischen Bevölkerungszahlen [3]. Durch dieses Vorgehen ermittelt der pU insgesamt eine Inzidenz von 12 809 Fällen in den Stadien 0a und 0is.

Um nachfolgend zusätzlich die Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im UICC-Stadium I zu ermitteln, zieht der pU erneut den Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2024 heran [5]. Er greift erneut auf die Auswertung zu Primärfällen mit einem Harnblasenkarzinom zurück (siehe Schritt 2a). Von 3115 Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IV waren 1168 Primärfälle dem Stadium I zuzuordnen, was einem Anteil von 37,50 % entspricht. Übertragen auf eine Anzahl von 17 208 Neuerkrankungen in den Stadien I bis IV (siehe Schritt 1) gibt der pU 6452 Fälle im Stadium I an. Zusammengerechnet mit den 12 809 inzidenten Fällen in den Stadien 0a und 0is gibt der pU eine Untergrenze von 19 262 Fällen mit einem nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom (Stadien I, 0a und 0is) an.

Auch für die Obergrenze zieht der pU den Jahresbericht der DKG aus dem Jahr 2024 heran [5]. Dem Bericht entnimmt er eine Anzahl von 2919 Fällen in den Stadien 0a und 0is sowie eine Anzahl von 1168 Fällen im Stadium I. Bezogen auf alle Primärfälle (n = 6034) ermittelt der pU einen Anteilswert von 67,73 % derjenigen in den Stadien 0a, 0is und I. Der pU berechnet die Gesamtinzidenz des Harnblasenkarzinoms, indem er die Anzahl derjenigen mit einer Diagnose C67.- aus Schritt 1 (17 208 Fälle) und derjenigen in den Stadien 0a und 0is aus dem 1. Absatz (12 809 Fälle) summiert (insgesamt 30 017 Neuerkrankungen), und überträgt hierauf den ermittelten Anteilswert. Somit gibt der pU als Obergrenze eine Anzahl von 20 332 Fällen mit einem nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom (Stadien 0a, 0is und I) an.

Progression vom nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom zum MIBC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, deren nicht muskelinvasives Blasenkarzinom zu einem MIBC progrediert, gibt der pU auf Basis von 2 Quellen [12,13] Anteilswerte von

einerseits 23,40 % und andererseits von 37,70 % an. Die zugrunde liegenden Quellen werden nachfolgend beschrieben.

Für den Anteilswert von 23,40 % greift der pU auf eine Auswertung des TherapyMonitor Urothelial Cancer [12] zurück. In der Quelle wurden retrospektiv erhobene Daten von u. a. 312 Patientinnen und Patienten aus Deutschland ausgewertet, die vor dem 31.12.2021 eine Erstdiagnose eines nicht muskelinvasiven Blasenkarzinoms erhalten haben und eine Behandlung ihrer Erkrankung begonnen haben. Die Patientinnen und Patienten wurden über eine mediane Dauer von 34 Monaten beobachtet. Eine Anzahl von 73 Patientinnen und Patienten mit einem initial nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom erlitt einen Progress zum MIBC zwischen der Erst- und Zweitlinientherapie bzw. zwischen der Zweit- und Drittlinientherapie, was einem Anteil von 23,40 % entspricht. Übertragen auf die Spanne der Patientinnen und Patienten mit einem nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom aus dem Teilschritt zuvor gibt der pU eine Anzahl von 4507 bis 4757 Fällen an, die einen Progress zum MIBC erleiden.

Für den Anteilswert von 37,70 % zieht der pU eine Publikation von Vlaming et al. [13] zu 431 Patientinnen und Patienten mit einem MIBC heran, die eine Zystektomie in 1 niederländischen Zentrum im Zeitraum von 1998 bis 2016 erhalten haben. Eine Anzahl von 313 Patientinnen und Patienten wies ein neu diagnostiziertes MIBC auf, 118 Patientinnen und Patienten hingegen ein zum MIBC progrediertes Karzinom. Der pU dividiert die Anzahl mit MIBC nach Progress ($n = 118$) durch die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MIBC bei Erstdiagnose ($n = 313$) und ermittelt auf diese Weise einen Anteilswert in Höhe von 37,70 %. Dieser Anteilswert gibt dem pU zufolge das Verhältnis der zum MIBC progredienten Fälle zu den Fällen mit MIBC bei Erstdiagnose an. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den Stadien II bzw. IIIA bei Erstdiagnose (siehe Schritt 2a) gibt der pU eine Spanne von zusätzlichen 3199 bis 3676 Fällen an, die einen Progress zum MIBC erleiden.

Der pU gibt die absolute Untergrenze sowie die absolute Obergrenze beider oben beschriebenen Spannen an und weist schließlich eine Gesamtspanne von 3199 bis 4757 Fällen aus, die einen Progress von einem nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom in das MIBC erleiden.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den Stadien II bis IIIA

Der pU bildet die Summe aus den Schritten 2a und 2b und gibt eine Spanne von 11 684 bis 14 508 Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den Stadien II bis IIIA an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine Zystektomie infrage kommt

Nachfolgend leitet der pU Angaben für jene Patientinnen und Patienten her, für die eine Zystektomie infrage kommt. Diese operationalisiert er sowohl über jene Patientinnen und

Patienten mit bereits erhaltener Zystektomie (Schritt 4a) als auch jene mit einer ursprünglich geplanten Zystektomie, die jedoch keine Zystektomie erhalten haben (Schritt 4b).

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit erhaltener Zystektomie

Für diesen Schritt greift der pU erneut auf den DKG-Jahresbericht [5] zurück. Von der Gesamtheit der Primärfälle mit einem Harnblasenkarzinom befanden sich 1536 Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA. Bei 803 von ihnen (52,28 %) wurde eine Zystektomie durchgeführt. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 gibt der pU eine Anzahl von 6108 bis 7585 Patientinnen und Patienten an, die eine Zystektomie erhalten.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit ursprünglich geplanter Zystektomie, die jedoch keine Zystektomie erhielten

Nachfolgend gibt der pU den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten an, die nach Abschluss einer neoadjuvanten Therapie keine Zystektomie erhalten, obwohl diese ursprünglich geplant war. Auf Basis der Zulassungsstudie [14] gibt der pU an, dass dies auf 147 von insgesamt 1063 Patientinnen und Patienten zutraf, was einem Anteilswert von 13,8 % entspricht. Der pU berechnet den Umkehrschluss (86,2 %) und dividiert die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit durchgeführter Zystektomie (siehe Schritt 4a) durch diesen Anteilswert. Insgesamt ermittelt der pU hierdurch eine Anzahl von 7086 bis 8799 Patientinnen und Patienten, für die zu Beginn der neoadjuvanten Therapie eine Zystektomie infrage kommt (eine Anzahl von 978 bis 1214 kam entsprechend ursprünglich für eine Zystektomie infrage, hat jedoch nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie keine Zystektomie erhalten).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte neoadjuvante Therapie geeignet ist

Anschließend grenzt der pU auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, für die eine cisplatinbasierte neoadjuvante Therapie geeignet ist. Hierfür zieht der pU eine Publikation von Ohlmann et al. [15] heran, die eine retrospektive Studie zur Versorgungssituation des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in Deutschland darstellt. Der pU zieht eine Auswertung zu 576 Patientinnen und Patienten mit einem MIBC heran, die einen Therapiebeginn im 4. Quartal 2019 oder im 1. Quartal 2020 aufwiesen und für mindestens 6 Monate beobachtet wurden. Die Eignung für eine cisplatinbasierte Therapie richtet sich gemäß Autorinnen und Autoren nach der S3-Leitlinie zum Harnblasenkarzinom. Auf Basis der Auswertung gibt der pU eine Spanne von 68,23 % bis 73,09 % der Patientinnen und Patienten an, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist. Dabei beinhaltet die Untergrenze die Kategorien „Cisplatin geeignet“ und „bedingt Cisplatin geeignet“, die Obergrenze enthält zusätzlich noch den Anteil derjenigen mit nicht einzuordnender Cisplatin-Eignung. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten des vorherigen Schritts gibt der pU eine Anzahl von 4835 bis 6431 Patientinnen und Patienten an, für die eine cisplatinbasierte neoadjuvante Therapie geeignet ist.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,06 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 4306 bis 5727 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, weist jedoch methodische Schwächen auf. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des invasiven Harnblasenkarzinoms (C67.-) im Jahr 2025

Für die Prognose der rohen Inzidenzraten zieht der pU Angaben des ZfKD für die Jahre 2013 bis 2022 [2] als Grundlage heran. Es ist anzumerken, dass das ZfKD auf seiner Website angibt, dass die Zahlen für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und für das betreffende Jahr noch mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [18].

Zu Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit einem MIBC in den Stadien II und IIIA bei Erstdiagnose

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung Patientinnen und Patienten in den Stadien II und IIIA. Das Stadium IIIA beinhaltet jedoch u. a. Karzinome mit dem T-Deskriptor T1 [4], die nach Angabe des pU den nicht muskelinvasiven Blasenkarzinomen zuzuordnen sind.

Darüber hinaus wird in der vom pU herangezogenen Auswertung (bezogen auf die Obergrenze) auf Basis der Publikation von Kraywinkel et al. [6] lediglich nach T-Deskriptor unterschieden. Somit werden auch beispielsweise Patientinnen und Patienten, bei denen gleichzeitig eine Metastasierung (UICC Stadium IV) vorliegt, in die Anteilsberechnung einbezogen.

Zu Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium II bzw. IIIA progredieren

Das Vorgehen des pU auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die ein früheres Stadium bei Erstdiagnose aufgewiesen haben und im Verlauf der Erkrankung in das Stadium II bzw. IIIA progredieren, ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar. Zur zugrunde liegenden Publikation [13] des Anteilswerts (37,7 %) zur Berechnung der Obergrenze ist jedoch auf die nachfolgenden Unsicherheitsaspekte hinzuweisen: die Repräsentativität der Studie und die Übertragbarkeit auf den heutigen deutschen Versorgungskontext sind fraglich, da es sich um

eine monozentrische Studie mit teils lang zurückliegendem Erhebungszeitraum (Start im Jahr 1998) handelt. Darüber hinaus basiert der ermittelte Anteilswert auf Patientinnen und Patienten, die eine Zystektomie erhalten haben. Die Übertragbarkeit auf alle Patientinnen und Patienten mit neu in den Stadien II und IIIA diagnostiziertem MIBC ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit erhaltener Zystektomie

Auch in diesem Schritt greift der pU auf den DKG-Jahresbericht [5] zurück, der Angaben zu Primärfällen des Harnblasenkarzinoms enthält. Die Übertragung des vom pU ermittelten Anteilswerts auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 ist mit Unsicherheit behaftet, da dem Schritt nicht ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten Erkrankung zugrunde liegen, sondern auch Patientinnen und Patienten mit progredienter Erkrankung beinhaltet.

Zu Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit ursprünglich geplanter Zystektomie, die jedoch keine Zystektomie erhielten

Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten mit erhaltener Zystektomie (siehe Schritt 4a) berücksichtigt der pU in diesem Schritt auch Patientinnen und Patienten, bei denen ursprünglich eine Zystektomie geplant war, die diese jedoch nicht erhalten haben. Da das Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [1] jedoch – nach der neoadjuvanten Behandlung – eine adjuvante Behandlung nach radikaler Zystektomie vorsieht, erscheint es plausibler, jene Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die tatsächlich eine Zystektomie erhalten haben. Dies lässt sich ebenfalls durch die Tatsache begründen, dass dem in vorherigen Schritten verwendeten DKG-Jahresbericht [5] zu entnehmen ist, dass jeweils ein relevanter Anteil in den betreffenden Stadien II bzw. IIIA keine Zystektomie erhält. Daher ist die vom pU vorgenommene Eingrenzung in Schritt 4a als sachgerecht anzusehen, das Vorgehen des pU in Schritt 4b bedingt jedoch vor dem Hintergrund des gesamten Anwendungsgebiets eine tendenzielle Überschätzung in diesem Schritt.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte neoadjuvante Therapie geeignet ist

Auch die vom pU ermittelte Anteilsspanne auf Basis der Publikation von Ohlmann et al. [15] ist mit Unsicherheit versehen. So sind in der Berechnung ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen MIBC enthalten, welches in der Publikation als jene Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen (M0) mit einem T-Deskriptor $T \geq 3$ oder Lymphknotenstatus $N > 0$ definiert wird. Gemäß der 8. Auflage der UICC beschreibt diese Definition u. a. auch die UICC-Stadien IIIB und IVA, die jedoch nicht der Definition des pU eines resezierbaren MIBC im vorliegenden Verfahren entsprechen. Darüber hinaus wird in der Publikation [15] keine Stratifizierung nach Patientinnen und Patienten mit erhaltener bzw. nicht erhaltener Zystektomie vorgenommen. Die Übertragung der Anteilsspanne auf die

Patientinnen und Patienten des vorherigen Schritts ist demnach mit Unsicherheit behaftet. Des Weiteren wird in der Publikation beschrieben, dass auch ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten, die ursprünglich als „Cisplatin ungeeignet“ eingestuft wurden, dennoch eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem Vorgehen in den Schritten 1 und 2b prognostiziert der pU die Inzidenz des MIBC sowie des nicht muskelinvasiven Blasenkarzinoms für die Jahre 2026 bis 2030. Nachfolgend wendet er darauf die in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Schritte zur Herleitung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Insgesamt erwartet der pU einen leichten Rückgang der Patientenzahlen und weist für das Jahr 2030 eine Anzahl von 4177 bis 5548 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie	4306–5727	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: ■ teilweise Heranziehen von Anteilswerten, die anhand von Patientinnen und Patienten ermittelt wurden, deren Erkrankung sich nicht in den Stadien II bzw. IIIA befindet ■ teilweise eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten auf vorangegangene Populationen ■ zusätzliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die keine Zystektomie erhalten haben

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIBC: muskelinvasives Blasenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Ein Therapieschema bestehend aus

- 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-Programmed-Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage).

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Bei beobachtendem Abwarten sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Der pU berücksichtigt bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten, dass die Gesamtdauer der Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl der Zyklen, der Zeit zwischen der letzten Gabe in der Neoadjuvanz und dem Zeitpunkt der Operation sowie der Dauer der postoperativen Regenerationsphase vor dem Beginn der adjuvanten Behandlung abhängt. In diesem Zusammenhang gibt er an, dass die neoadjuvante Therapie vollständig in das 1. Behandlungsjahr fällt, wohingegen die adjuvante Therapie seiner Angabe nach teilweise in Abhängigkeit der genannten Faktoren in unterschiedlichem Ausmaß auch in das 2. Behandlungsjahr hineinreicht.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Kombinationstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Für Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin verweist der pU auf die Angaben der Fachinformation von Durvalumab [1] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 zu der entsprechenden Zulassungsstudie. Auf Basis der Angaben geht der pU für Durvalumab und Cisplatin von einer Gabe 1-mal alle 3 Wochen und für Gemcitabin von einer Gabe 2-mal alle 3 Wochen jeweils für insgesamt 4 Zyklen aus.

Adjuvante Behandlungsphase

Für Durvalumab als Monotherapie in der adjuvanten Behandlungsphase stimmen die Angaben des pU nur teilweise mit der Fachinformation von Durvalumab [1] überein. Gemäß der Fachinformation wird Durvalumab in der adjuvanten Behandlungsphase 1-mal alle 4 Wochen bis zum Rezidiv, zur inakzeptablen Toxizität oder für maximal 8 Zyklen nach der Operation verabreicht, was der vom pU angegebenen Obergrenze entspricht. Für die Untergrenze geht der pU von 1 Behandlungszyklus aus, was aufgrund der Angaben in der Fachinformation nicht nachvollziehbar ist. Bei der Ermittlung der Therapiekosten für die gesamte Behandlung ist für die adjuvante Behandlungsphase eine Anzahl von 8 Zyklen angemessener.

Er argumentiert, dass im Falle von kurzen Übergangsphasen¹ jeweils von der neoadjuvanten Behandlungsphase zur Operation sowie der Regenerationsphase nach der Operation die gesamte Behandlung innerhalb 1 Jahres abgeschlossen werden kann und eine Darstellung möglicher Kosten im Folgejahr somit nicht relevant sei. Selbst im Falle von langen Übergangsphasen, die der pU auf Basis der Zulassungsstudie [19] angibt, können im 1. Behandlungsjahr jedoch abweichend zur Darstellung des pU in Modul 3 A insgesamt 5 Behandlungen durchgeführt werden, was auch der Darstellung des pU in einer von ihm mitgelieferten Tabellenkalkulation entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Laut pU beträgt die Zykluslänge der Kombinationstherapie von Gemcitabin + Cisplatin in Anlehnung an die klinische Praxis 21 Tage, innerhalb derer Cisplatin 1-mal und Gemcitabin 2-mal für jeweils insgesamt 4 Zyklen gegeben wird. Dies ist mit Bezug zur Zulassungsstudie in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Durvalumab [1] nachvollziehbar.

Adjuvante Behandlungsphase

Laut der Fachinformation von Nivolumab [20] erfolgt die adjuvante Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie mit einer Dosis von 240 mg alle 2 Wochen oder einer Dosis von 480 mg alle 4 Wochen, wobei die adjuvante Behandlungsdauer auf maximal 12 Monate begrenzt ist. Der pU veranschlagt für die adjuvante Behandlungsphase eine Behandlungsdauer von insgesamt 1 Jahr und gibt insgesamt 26 Behandlungszyklen für die 2-wöchentliche Anwendung bzw. 13 Behandlungszyklen für die 4-wöchentliche Anwendung an. Dies ist nachvollziehbar. Zusätzlich berücksichtigt der pU Übergangsphasen² jeweils von der neoadjuvanten Behandlungsphase zur Operation sowie Regenerationsphasen nach der Operation mit unterschiedlicher Länge und verweist dabei auf ein Zulassungsdokument von Nivolumab [21]. Unter Berücksichtigung der Übergangsphasen geht der pU für die

¹Durvalumab: 14 bis 56 Tage (Neoadjuvant zu OP) und 42 bis 120 Tage (OP zu Adjuvant)

²zweckmäßige Vergleichstherapie: 1 bis 70 Tage (Neoadjuvant zu OP) und 1 bis 120 Tage (OP zu Adjuvant)

2-wöchentliche Anwendung für das 1. Behandlungsjahr von 8 bis 21 Behandlungen und entsprechend von 5 bis 18 Behandlungen im Folgejahr aus. Für die 4-wöchentliche Anwendung geht er von 4 bis 11 Behandlungen im 1. Behandlungsjahr und entsprechend von 2 bis 9 Behandlungen im Folgejahr aus. Dies ist auf Basis der vom pU angegebenen Übergangszeiten nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Gemcitabin und Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von $1,91 \text{ m}^2$ berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von $77,7 \text{ kg}$ und einer durchschnittlichen Körpergröße von $172,5 \text{ cm}$ gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [22]. Dies ist nachvollziehbar.

Zu bewertende Kombinationstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU für Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin stimmen mit den Angaben der Fachinformation zu Durvalumab [1] bzw. den dortigen Angaben in Abschnitt 5.1 aus der entsprechenden Zulassungsstudie überein. Demnach wird Durvalumab 1-mal alle 3 Wochen in einer Dosierung von 1500 mg pro Behandlungstag verabreicht. Dazu geht der pU von einer Dosierung pro Behandlungstag für Cisplatin von $70 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ und für Gemcitabin von $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ aus.

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU zur Obergrenze des Jahresverbrauchs von Durvalumab als Monotherapie decken sich mit den Angaben der zugehörigen Fachinformation [1]. Die vom pU angegebene Untergrenze des Jahresverbrauchs ist aufgrund der zu geringen Anzahl an berücksichtigten Behandlungszyklen (siehe Abschnitt II 2.1) unterschätzt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Neoadjuvante Behandlungsphase

Für Cisplatin setzt der pU analog zum Verbrauch der zu bewertenden Kombinationstherapie pro Behandlungstag eine Dosierung von $70 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ und für Gemcitabin eine Dosierung von $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ an. Für diese Dosierung ist der vom pU angegebene Verbrauch nachvollziehbar.

Adjuvante Behandlungsphase

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab als Monotherapie entsprechen sowohl für die 2-wöchentliche Anwendung als auch für die 4-wöchentliche Anwendung der Fachinformation [20].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Durvalumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung (0,9 %) und für die forcierte Diurese mit Mannitol. Dabei berücksichtigt der pU keinen packungsbezogenen Verwurf für die von ihm angesetzte Packung, der jedoch aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer der platinbasierten Kombinationschemotherapie in der neoadjuvanten Behandlungsphase (siehe Abschnitt II 2.1) zu berücksichtigen wäre. Für die Natriumchloridlösung stehen zudem wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung.

Für alle Wirkstoffe veranschlagt der pU Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 2. Quartal 2025) [23]. Diese sind zwar größtenteils je Wirkstoff nachvollziehbar, für Cisplatin jedoch unterschätzt, da der pU eine zu geringe Infusionsdauer gemäß der Fachinformation [24] ansetzt. Darüber hinaus beachtet der pU bei allen Kombinationstherapien nicht, dass bei der Gabe von verschiedenen Wirkstoffen in Kombination am selben Tag die Gesamtdauer der Behandlung für die Auswahl der EBM-Ziffern berücksichtigt werden muss und die EBM-Ziffern nicht mehrfach nebeneinander am selben Tag angesetzt werden dürfen.

Für alle Wirkstoffe können gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen, die der pU nicht veranschlagt [1,20,24,25].

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [26]. Für Durvalumab in der adjuvanten Behandlungsphase ist die Untergrenze aufgrund der zu geringen Anzahl an berücksichtigten Behandlungszyklen (siehe Abschnitt II 2.1) unterschätzt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Kombinationstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zu bewertenden Kombinationstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Neoadjuvante Behandlungsphase

Der pU ermittelt für Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 27 649,39 € bis 27 684,66 €. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Adjuvante Behandlungsphase

Der pU ermittelt für Durvalumab als Monotherapie Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 6079,89 € bis 48 639,12 €. Die Arzneimittelkosten sind in der Obergrenze plausibel, in der Untergrenze aufgrund der zu geringen Anzahl an berücksichtigten Behandlungszyklen unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind in der Obergrenze (in der Größenordnung) plausibel, in der Untergrenze jedoch ebenfalls aufgrund der zu geringen Anzahl an berücksichtigten Behandlungszyklen unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Neoadjuvante Behandlungsphase

Die Arzneimittelkosten für Gemcitabin + Cisplatin sind für das vom pU veranschlagte Behandlungsschema plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Adjuvante Behandlungsphase

Die Arzneimittelkosten für Nivolumab als Monotherapie sind sowohl in der 2-wöchentlichen Anwendung als auch in der 4-wöchentlichen Anwendung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Die Kosten für beobachtendes Abwarten sind nicht bezifferbar.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Neoadjuvant						
Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie	25 728,08	321,31–356,58	1600,00	27 649,39–27 684,66	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Adjuvant						
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie	5959,44–47 675,52	20,45–163,60	100,00–800,00	6079,89–48 639,12	Die Arzneimittelkosten sind in der Obergrenze plausibel, in der Untergrenze jedoch unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind in der Obergrenze (in der Größenordnung) plausibel, in der Untergrenze jedoch ebenfalls unterschätzt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Neoadjuvant						
Gemcitabin + Cisplatin	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie	1890,32	239,51–274,78	1200,00 ^b	3329,83–3365,10	Die Arzneimittelkosten sind für das vom pU veranschlagte Behandlungsschema plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Adjuvant						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit resezierbarem MIBC, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind nicht bezifferbar.
Nivolumab ^c (2-wöchentliche Anwendung)		1. Jahr: 23 362,24 ^d – 61 325,88 ^e Folgejahr: 14 601,40 ^e – 52 565,04 ^d	1. Jahr: 66,40 ^d – 174,30 ^e Folgejahr: 41,50 ^e – 149,40 ^d	1. Jahr: 800,00 ^d – 2100,00 ^e Folgejahr: 500,00 ^e – 1800,00 ^d	1. Jahr: 24 228,64 ^d – 63 600,18 ^e Folgejahr: 15 142,90 ^e – 54 514,44 ^d	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab ^c (4-wöchentliche Anwendung)		1. Jahr: 23 362,24 ^f – 64 246,16 ^g Folgejahr: 11 681,12 ^g – 52 565,04 ^f	1. Jahr: 81,80 ^f – 224,95 ^g Folgejahr: 40,90 ^g – 184,05 ^f	1. Jahr: 400,00 ^f – 1100,00 ^g Folgejahr: 200,00 ^g – 900,00 ^f	1. Jahr: 23 844,04 ^f – 65 571,11 ^g Folgejahr: 11 922,02 ^g – 53 649,09 ^f	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU c. kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage d. 8 Behandlungen Nivolumab im 1. Jahr und 18 Behandlungen Nivolumab im Folgejahr e. 21 Behandlungen Nivolumab im 1. Jahr und 5 Behandlungen Nivolumab im Folgejahr f. 4 Behandlungen Nivolumab im 1. Jahr und 9 Behandlungen Nivolumab im Folgejahr g. 11 Behandlungen Nivolumab im 1. Jahr und 2 Behandlungen Nivolumab im Folgejahr GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MIBC: muskelinvasives Blasenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass es aufgrund von Kontraindikationen, Behandlungsabbrüchen oder individuellen Patientenpräferenzen dazu kommen kann, dass ein beträchtlicher Teil der Patientinnen und Patienten, für die eine neoadjuvante und adjuvante Behandlung mit Durvalumab infrage kommt, nicht mit der zu bewertenden Therapie behandelt werden kann. Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile sei laut pU aber derzeit noch nicht möglich. Zudem geht der pU davon aus, dass der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten im stationären Kontext behandelt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli. 07.2025.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zu ICD-10 C67 (Harnblase) – Inzidenz/Prävalenz. Letzte Aktualisierung: 05. September [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2). Basis: 31. Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 3.0 – März 2025. AWMF-Registernummer: 032-038OL [online]. 2025 [Zugriff: 22.05.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
5. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Harnblasenkrebszentren. Auditjahr 2023/ Kennzahlenjahr 2022 [online]. 2024 [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Harnblasenzentren/qualitaetsindikatoren_harnblase_2024-A1_240531.pdf&cid=120467.
6. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB. Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Der Onkologe 2018; 24(1): 6-13. <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0325-4>.
7. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID); 2015. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_10.pdf?blob=publicationFile.

8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/176904/3270/1/22EwGndhBfkPkE.pdf>.
9. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf.
10. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
11. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
12. Strobel K, Dostalova Z, Rückert M et al. TherapyMonitor Urothelial Cancer (N)MIBC 2023: Treatment algorithms of non-muscle invasive and muscle invasive urothelial cancer in Germany. 2025.
13. Vlaming M, Kiemeny L, van der Heijden AG. Survival after radical cystectomy: Progressive versus De novo muscle invasive bladder cancer. Cancer Treat Res Commun 2020; 25: 100264. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100264>.
14. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase III, Randomized, Open Label, Multi Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (NIAGARA) - CSR Section: Tables & Figures. 2024.
15. Ohlmann CH, Kerkmann M, Holtmann L et al. Qualitätssicherung zur Therapie des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Die Urologie 2022; 61(12): 1351-1364. <https://doi.org/10.1007/s00120-022-01870-z>.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2024-basis-2022.html>.

17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Dezember 2024. Stand: 30. Dezember [online]. 2024 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 06.10.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
19. AstraZeneca. Clinical Study Protocol: A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (NIAGARA). 2024.
20. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Mai. 2025.
21. European Medicines Agency. Assessment report: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100 [online]. 2022 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
22. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
23. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal [online]. 2025 [Zugriff: 30.05.2025]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf.
24. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 06.2023.
25. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Dezember. 12.2018.
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.