

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives
Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie
nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und
Cisplatin)

Vom 22. Januar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	36
B.	Bewertungsverfahren.....	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	45
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	71
5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	78
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	83
5.5	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	89
5.6	Stellungnahme der DGHO und DGU	100
D.	Anlagen	126
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	126
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	138

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Durvalumab (Imfinzi) wurde am 15. Oktober 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 2. Juli 2025 hat Durvalumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. Juli 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Durvalumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC).“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Durvalumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Durvalumab (Imfinzi) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin:

Ein Therapieschema bestehend aus

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Durvalumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Gemcitabin und Nivolumab zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen grundsätzlich eine Strahlentherapie und eine Operation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2022

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In aktuellen Leitlinien wird zur neoadjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms für Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, eine Cisplatin-basierte Chemotherapie empfohlen. Demnach wurde eine Reihe unterschiedlicher Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapien untersucht. Insbesondere die Leitlinie der American Urological Association führt dazu aus, dass die Frage der am besten geeigneten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie noch nicht abschließend geklärt ist. Insgesamt wird jedoch insbesondere für die Kombination Cisplatin und Gemcitabin, sowie für dd-MVAC (dosedense Methotrexat-Vinblastin-Doxorubicin-Cisplatin) ein relevanter Stellwert beschrieben. Die Kombinationschemotherapie dd-MVAC ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen.

Vom G-BA wird daher für die neoadjuvante Behandlung Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die adjuvante Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion ist Nivolumab zugelassen und wird gemäß den vorliegenden Leitlinien in unterschiedlichen Empfehlungsstärken empfohlen, wobei die aktuelle S3-Leitlinie eine starke Empfehlung ausspricht. Mit Beschluss vom 20. Oktober 2022 wurde für Nivolumab für Patientinnen und Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Da weitere klinische Daten aus der pivotalen Studie erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sind, wurde die Geltungsdauer des Beschlusses für diese Patientengruppe befristet.

Für Patientinnen und Patienten mit muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) ohne Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohes Rezidivrisiko nach neoadjuvanter

Cisplatin-haltiger Chemotherapie und radikaler Resektion wird in den aktuellen Leitlinien keine (spezifische) adjuvante Therapie empfohlen, sodass für diese Patientinnen und Patienten das beobachtende Abwarten als sachgerecht erachtet wird. Dem beobachtenden Abwarten sollten entsprechende Nachsorgeuntersuchungen unter Berücksichtigung des Stands der medizinischen Kenntnisse zugrunde liegen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird Nivolumab neben dem beobachtenden Abwarten als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie für die adjuvante Therapiephase bestimmt, wobei Nivolumab entsprechend der Zulassung nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage kommt.

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. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Durvalumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie NIAGARA 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 vor. Die Studie wird seit November 2018 in 168 Studienzentren in Europa, Nord- und Südamerika und Asien durchgeführt.

In der Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (Tumorstadium: T2–T4aN0/1M0), für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet ist, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erfüllen die Kriterien zur Beurteilung der Cisplatin-Eignung den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie und den Empfehlungen der DGHO: 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 . 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).

Im Vergleichsarm wurden die Patientinnen und Patienten in der adjuvanten Behandlungsphase nicht aktiv für ihr Blasenkarzinom behandelt. In beiden Armen der Studie war allerdings eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte und unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen vorgesehen. Die durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen jedoch nicht vollständig ab. Dennoch wurden die Patientinnen und Patienten insgesamt engmaschig und gezielt zur Erfassung des Gesundheitszustandes sowie von Rezidiven untersucht, sodass insgesamt festgestellt werden kann, dass das beobachtende Abwarten in der adjuvanten Phase des Vergleichsarms insgesamt hinreichend umgesetzt wurde.

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.

Neben den primären Endpunkten pathologisch vollständiges Ansprechen (pCR) und ereignisfreies Überleben (EFS) wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Bisher wurden für die Studie NIAGARA folgende Datenschnitte erhoben:

- Datenschnitt vom 14. Januar 2022 (Interimsanalyse 1): präspezifizierte Interimsanalyse für den Endpunkt pCR
- Datenschnitt vom 29. April 2024 (Interimsanalyse 2): finale Analyse für den Endpunkt EFS (erst zu Amendment 4 zum Studienprotokoll vom 1. Juni 2021 eingeführt).

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu allen Endpunkten zur Interimsanalyse 2 (aktuellster Datenschnitt) vor. Dieser Datenschnitt war zunächst nicht präspezifiziert und wurde erst im Studienprotokoll Version 5.0 (1. Juni 2021) eingeführt. Der pharmazeutische Unternehmer 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. Januar 2022 durchgeführt wurde und somit zeitlich nach der Änderung des Studienprotokolls liegt, ergibt sich kein Hinweis auf eine potenziell ergebnisgesteuerte Planung. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse aus der Interimsanalyse 2 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wird in der Studie NIAGARA operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben (EFS))

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt einen kurativen Therapieansatz dar: neoadjuvante Therapie gefolgt von adjuvanter Therapie nach radikaler Zystektomie. Die fehlende Durchführbarkeit der geplanten Operation, eine nicht erfolgreiche Durchführung der Operation sowie das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter R0-Resektion bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz ist das Scheitern der potentiellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant.

In der Studie NIAGARA wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt näherungsweise die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie NIAGARA, dem kombinierten Endpunkt ereignisfreies Überleben, erfasst wurden.

Im Dossier für die Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer post hoc Auswertungen zum ereignisfreien Überleben dar, zu denen dieser zusätzlich auch die jeweiligen Gründe innerhalb der Komponenten darstellt. Dabei war das ereignisfreie Überleben definiert als die Zeit von der 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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.

Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).

In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein geringer Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) festgestellt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS)

Die Symptomatik wurde in der Studie NIAGARA mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und PGI-S erhoben.

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zudem zeigt sich für die mittels PGIS erhobene Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie NIAGARA mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D und des Fragebogens PGI-C erhoben.

Für den mittels EQ-5D VAS erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesem Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal „Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach Interactive Voice Response System (IVRS)“ vor. Es zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit Tumorstatus > T2N0 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Für Patientinnen und Patienten mit Tumorstatus T2N0 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hieraus ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage und für die Bewertung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Für den mittels PGIC erhobenen Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein geringer Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vor. Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC). In den Endpunkten zur Symptomatik zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der NIAGARA mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Für die Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich in der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesen Endpunkten liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich jeweils für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Für Männer zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hieraus ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage und für die Bewertung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)

In der Studie NIAGARA traten bei 99,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 99,8 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine geeigneten Daten vor. In der Studie NIAGARA wird im Interventionsarm über die komplette Studiendauer eine aktive Therapie verabreicht, wohingegen im Vergleichsarm nur in der neoadjuvanten Phase eine aktive Therapie und in der adjuvanten Phase die weitere Beobachtung zu den Studienvisiten erfolgt. Somit können Therapieabbrüche aufgrund von UE im Vergleichsarm nur in der neoadjuvanten Phase auftreten. In der nachfolgenden adjuvanten Phase kann das Ereignis des Therapieabbruchs nicht mehr beobachtet werden, auch wenn unerwünschte Ereignisse auftreten, die bei einer aktiven Therapie zum Abbruch geführt hätten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).

Weitere spezifische UE

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse (SOC), UEs), Lungenembolie (bevorzugter Begriff (PT), SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Lungenembolie (PT, SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).

Anämie (PT, SUEs)

Für den Endpunkt Anämie (PT, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).

Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen hinsichtlich der schwerwiegenden UE und schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE.

Gesamtbewertung

Die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von Durvalumab nach radikaler Zystektomie basiert auf den Ergebnissen der Studie NIAGARA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, dargestellt als Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben (EFS), wird ein Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein essentielles Therapieziel dar.

Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC).

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS), dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden UE und schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein relevanter Vorteil im Gesamtüberleben sowie ein geringer Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes. Zudem liegt ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC) vor. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur

Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten.

Im Ergebnis wird für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant), ein geringer Zusatznutzen gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie NIAGARA handelt es sich um eine laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie NIAGARA wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig bewertet.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind und der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft, da keine Angaben zu den Abbruchgründen für die adjuvante Studienphase vorliegen.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Durvalumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Imfinzi in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Imfinzi als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC).“

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie NIAGARA zum Vergleich von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) und anschließender Durvalumab Monotherapie (adjuvant) nach radikaler Zystektomie im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin, gefolgt von Durvalumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erfolgt war. Für Patient:innen in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, dargestellt als Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben, wird ein Vorteil von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin, gefolgt von Durvalumab festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein essentielles Therapieziel dar.

Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC).

Aus den Ergebnissen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS), dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin, gefolgt von Durvalumab ableiten.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden UE und schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein relevanter Vorteil im Gesamtüberleben sowie ein geringer Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes. Zudem liegt ein Vorteil beim Gesundheitszustand vor. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin, gefolgt von Durvalumab ableiten.

Im Ergebnis wird für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin, gefolgt von Durvalumab, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, weist aber methodische Schwächen auf. Insgesamt sind die Angaben jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich maßgeblich aus den folgenden Aspekten ergeben: Teilweise wurden für die Berechnung Anteilswerte herangezogen, die anhand von Patientinnen und Patienten ermittelt wurden, deren Erkrankung sich nicht in den Stadien II bzw. IIIA befindet. Zudem liegt teilweise eine eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten auf vorangegangene Populationen vor. Weiterhin wurden Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt, bei den zwar ursprünglich eine Zystektomie geplant war, die jedoch keine Zystektomie erhalten haben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. September 2025):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Laut Fachinformation beträgt für Durvalumab die empfohlene Dosis in der neoadjuvanten Phase 1 500 mg in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von adjuvanter Behandlung mit 1 500 mg Durvalumab als Monotherapie alle 4 Wochen für bis zu 8 Zyklen.

Die Behandlungszyklen für die Wirkstoffe Cisplatin und Gemcitabin als Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels wurden für 3 Zyklen dargestellt. Da in den Fachinformationen keine konkrete Information zu den Behandlungszyklen für eine neoadjuvante Therapie vorliegt, erfolgt in der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Darstellung der Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin in der neoadjuvanten Therapie nach Empfehlung der „S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“².

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis in der adjuvanten Behandlung 240 mg im 14-Tage-Zyklus oder 480 mg im 28-Tage-Zyklus als Monotherapie bis zu 12 Monaten. Da der Einsatz von Nivolumab nach der Operation erfolgt, werden die Kosten im ersten Jahr sowie im Folgejahr dargestellt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 04.12.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Behandlung: Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Gemcitabin	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Adjuvante Behandlung: Durvalumab (Monotherapie)				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Neoadjuvante Behandlung: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin				
Cisplatin	1 x pro 28-Tage-Zyklus	3,0 - 4,0 ²	1	3,0 - 4,0
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	3,0 - 4,0 ²	3	9,0 – 12,0
Adjuvante Behandlung: beobachtendes Abwarten oder Nivolumab				
beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar			
Nivolumab	1 x pro 14 - Tage Zyklus	Im 1. Jahr: 18,0 - 20,0 Im Folgejahr: 6,0 – 8,0	1	Im 1. Jahr: 18,0 - 20,0 Im Folgejahr: 6,0 – 8,0
	oder			
	1 x pro 28 -Tage Zyklus	Im 1. Jahr: 9,0 - 10,0 Im Folgejahr:	1	Im 1. Jahr: 9,0 - 10,0 Im Folgejahr:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
		3,0 – 4,0		3,0 – 4,0

Verbrauch:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platinbasierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neoadjuvante Behandlung: Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	4,0	12 x 500 mg
Cisplatin	70 mg/m ² = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 50 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	12,0	24 x 1 000 mg
Adjuvante Behandlung: Durvalumab (Monotherapie)					
Durvalumab	1500 mg	1500 mg	3 x 500 mg	8,0	24 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Neoadjuvante Behandlung: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	70 mg/m ² = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	3,0 - 4,0	3 x 100 mg + 3 x 50 mg - 4 x 100 mg + 4 x 50 mg
Gemcitabin	1000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	9,0 - 12,0	18 x 1 000 mg - 24 x 1 000 mg
Adjuvante Behandlung: beobachtendes Abwarten oder Nivolumab					
beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	Im 1. Jahr: 18,0 - 20,0 Im Folgejahr:	36 x 120 mg – 40 x 120 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
				6,0 – 8,0	12 x 120 mg – 16 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	Im 1. Jahr: 9,0 - 10,0 Im Folgejahr: 3,0 – 4,0	36 x 120 mg – 40 x 120 mg 12 x 120 mg – 16 x 120 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 083,83 €	1,77 €	115,72 €	1 966,34 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar				
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIF = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Durvalumab (Imfinzi); IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 25. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Durvalumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juli 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Durvalumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Dezember 2025 statt.

Mit Schreiben vom 9. Dezember 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Dezember 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Dezember 2025 7. Januar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. November 2025 (BAnz AT 17.02.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Durvalumab gemäß dem Beschluss vom 22. Januar 2026 zu dem Anwendungsgebiet: „Imfinzi ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen im nicht fortgeschrittenen Stadium (limited-stage small cell lung cancer, LS-SCLC), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist.“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Durvalumab

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 04.03.2026 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juli 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von Durvalumab nach radikaler Zystektomie gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-97) und dem Addendum (A25-151), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben) sowie beim Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie NIAGARA:

- laufende, offene randomisierte, kontrollierte Studie
- Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab nach radikaler Zystektomie (adjuvant) **versus** Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie

Mortalität

Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben^c					
	533	n. e. [n.e.; n.e.] 136 (25,5)	530	n.e. [n.e.; n.e.] 169 (31,9)	0,75 [0,59; 0,93] 0,0106

Morbidität

Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
Ereignisrate	533	187 (35,1)	530	246 (46,4)	0,76 [0,65; 0,87] < 0,001 ^d AD: - 11,3 %
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)	–
Fortschrei- ten der Erkrankung	533	8 (1,5)	530	9 (1,7)	–
UE	533	6 (1,1)	530	7 (1,3)	–
Arztent- scheid	533	4 (0,8)	530	5 (0,9)	–
Ablehnung Zystektomie oder intra- operatives Scheitern ^e	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 Studienteil- nahme	533	25 (4,7)	530	35 (6,6)	–
Tod	533	1 (0,2)	530	2 (0,4)	–
Tod	533	68 (12,8) ^f	530	85 (16,0)	–

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:	Hazard Ratio ^g p-Wert
Ereignisfreies Überleben	533	n. e.	530	46,1 [32,2; n. b.]	0,68 [0,56; 0,82] < 0,001

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

PGIC ⁿ	k. A. ^j	5,3 [4,6; 7,3] 227 (42,6 ^k)	k. A. ^j	4,2 [2,9; 5,0] 246 (46,4 ^k)	0,82 [0,69; 0,99] 0,037
-------------------	--------------------	--	--------------------	--	----------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^{i,o})					
globaler Gesundheitsstatus	k. A. ^j	1,8 [1,8; 1,9] 326 (61,2 ^k)	k. A. ^j	1,8 [1,8; 1,9] 312 (58,9 ^k)	1,01 [0,86; 1,18] 0,943
körperliche Funktion	k. A. ^j	2,7 [1,9; 2,7] 346 (64,9 ^k)	k. A. ^j	1,9 [1,8; 2,7] 339 (64,0 ^k)	0,96 [0,82; 1,12] 0,598
Rollenfunktion	k. A. ^j	1,8 [1,1; 1,8] 356 (66,8 ^k)	k. A. ^j	1,8 [1,8; 1,8] 337 (63,6 ^k)	1,05 [0,90; 1,22] 0,543
emotionale Funktion	k. A. ^j	3,8 [3,6; 4,7] 251 (47,1 ^k)	k. A. ^j	4,0 [3,6; 4,6] 243 (45,8 ^k)	1,00 [0,83; 1,19] 0,965
kognitive Funktion	k. A. ^j	2,3 [1,8; 2,8] 320 (60,0 ^k)	k. A. ^j	2,7 [2,0; 2,9] 280 (52,8 ^k)	1,16 [0,99; 1,36] 0,079
soziale Funktion	k. A. ^j	1,9 [1,8; 2,7] 322 (60,4 ^k)	k. A. ^j	1,9 [1,8; 2,8] 313 (59,1 ^k)	1,00 [0,86; 1,17] 0,991

Nebenwirkungen

Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^l Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	530	0,1 [0,1; 0,1] 527 (99,4)	526	0,1 [0,1; 0,2] 525 (99,8)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	530	5,3 [4,7; 6,1] 326 (61,5)	526	6,0 [5,1; 8,2] 287 (54,6)	1,10 [0,93; 1,29] 0,263
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	530	3,3 [2,7; 3,8] 380 (71,7)	526	2,7 [2,3; 3,5] 365 (69,4)	0,95 [0,82; 1,10] 0,500
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	keine geeigneten Daten ^p				

PRO-CTCAE					
	keine geeigneten Daten ^q				
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	530	9,9 [8,0; 13,9] 262 (49,4)	526	n. e. 139 (26,4)	–
Immunvermittelte SUEs	530	n. e. 24 (4,5)	526	n. e. 5 (1,0)	4,48 [1,85; 13,31] < 0,001
Immunvermittelte schwere UEs ^r	530	n. e. 23 (4,3)	526	n. e. 7 (1,3)	3,11 [1,40; 7,85] 0,006
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	530	14,5 [10,6; n. b.] 237 (44,7)	526	n. e. 157 (29,8)	1,55 [1,27; 1,91] < 0,001
Lungenembolie (PT, SUEs)	530	n. e. 18 (3,4)	526	n. e. 5 (1,0)	3,50 [1,40; 10,59] 0,008
Anämie (PT, SUEs)	530	n. e. 5 (0,9)	526	n. e. 17 (3,2)	0,28 [0,09; 0,72] 0,008
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^r)	530	n. e. 23 (4,3)	526	n. e. 10 (1,9)	2,16 [1,06; 4,76] 0,038

- ^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 Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- ^c Ergebnisse aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- ^d Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test.
- ^e Neben den gelisteten Ereignissen sind die Ereignisse zur medizinisch nicht gerechtfertigten partiellen Zystektomie sowie zur Nichtdurchführung einer verzögerten Zystektomie in der Gesamtrate enthalten.
- ^f Diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und Studienbericht.
- ^g 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]).
- ^h Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- ⁱ Patientinnen und Patienten, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. 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.
- ^j Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im Studienverlauf wurden zu Tag 1 zensiert und gingen somit nicht mit in die Auswertungen ein. Der Anteil beträgt in etwa 20 %.
- ^k Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der in diesen Arm randomisierten Patienten.
- ^l Eine Zunahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (6-Punkte-Skala).
- ^m Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- ⁿ Verschlechterung auf die Stufen 'Wenig schlechter (-1)', 'Etwas schlechter (-2)' oder 'Deutlich schlechter (-3)' im Vergleich zum Tag 1 des 1. Zyklus.
- ^o Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- ^p Therapieabbrüche können im Vergleichsarm nur in der neoadjuvanten Phase auftreten, da in der adjuvanten Phase lediglich eine weitere Beobachtung zu den Studienvisiten erfolgt.
- ^q Effektschätzung nicht interpretierbar.
- ^r Operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; 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; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus.

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

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

circa 4 310 bis 5 730 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imfinzi (Wirkstoff: Durvalumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. September 2025):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neoadjuvante Behandlung: Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin	
Durvalumab	23 596,08 €
Cisplatin	463,72 €
Gemcitabin	2 159,04 €
Gesamt:	26 218,84 €
Adjuvante Behandlung: Durvalumab (Monotherapie)	
Durvalumab	47 192,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Neoadjuvante Behandlung: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	
Cisplatin	347,79 € - 463,72 €
Gemcitabin	1 619,28 € - 2 159,04 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	1 967,07 € - 2 622,76 €
Adjuvante Behandlung: Beobachtendes Abwarten oder Nivolumab	
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar
Nivolumab	75 571,60 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
zu bewertendes Arzneimittel:					
Neoadjuvante Behandlung: Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	12	1 200 €
Adjuvante Behandlung: Durvalumab (Monotherapie)					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8	800 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Neoadjuvante Behandlung: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3 - 4	300 € - 400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	9 - 12	900 € - 1 200 €
Adjuvante Behandlung: Nivolumab (Monotherapie)					
Nivolumab (1. und Folgejahr)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 - 26	1 300 € – 2 600 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 04.03.2026 B6

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juli 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Durvalumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Dezember 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Durvalumab
- **Handelsname:** Imfinzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Urothelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-01-D-1227

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.11.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.11.2025
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 473,13 kB)

Modul 2

(PDF 721,10 kB)

Modul 3

(PDF 1,20 MB)

Modul 4

(PDF 3,58 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 24,43 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1247/>

03.11.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,23 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Durvalumab (Imfinzi)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie:

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-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)

Stand der Information: Juli 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,26 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,33 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.11.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.12.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.11.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Durvalumab - 2025-08-01-D-1227*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.12.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.04.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.08.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Dezember 2025 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Durvalumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	24.11.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.11.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.11.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.11.2025
Astellas Pharma GmbH	24.11.2025
DGHO, DGU	25.11.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Frau Specht	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Schefzyk	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Thilo	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Hülsmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Gimmy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Kadow	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Dr. Grötzinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Popfinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Astellas Pharma GmbH						
Herr Dr. Felder	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Frau Yah	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGU, DGHO						
Frau Prof. Dr. von Amsberg	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Grimm	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Grünwald	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab (IMFINZI®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) – Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1227
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend zu der am 03.11.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Durvalumab (IMFINZI®) Stellung (Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1227) (1). <i>IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von IMFINZI® als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) (2).</i> Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen In der offenen, randomisierten, multizentrischen und zulassungsbegründenden NIAGARA-Studie konnte erstmalig für ein perioperatives Therapieregime im muskel-invasiven Blasenkarzinom (MIBC) eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,75 [0,59; 0,93]; $p=0,0106$) und des Ereignisfreien Überlebens (EFS) (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; $p<0,0001$) erreicht werden. Für mehr Patient:innen konnte durch Durvalumab die Chance auf Kuration aufrechterhalten werden als im Kontroll-Arm. Die Anwendung von Durvalumab erreichte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität. Gegenüber dem bisherigen Therapiestandard verbesserte die Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie das	Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Siehe zudem die weiteren Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlungsergebnis bei gleichzeitig gut handhabbarem Verträglichkeitsprofil und zum Kontrollarm vergleichbarer Lebensqualität. Dies ist angesichts der starken Auswirkungen der radikalen Zystektomie auf die Lebensqualität für die Patient:innen besonders relevant. Daraus ergibt sich für die Behandlung von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab als Monotherapie gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Im Folgenden nimmt AstraZeneca zu einzelnen spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung: 1. Interpretierbarkeit und Relevanz der Daten zum Gesamtüberleben 2. Subgruppeneffekte ohne Einfluss auf den beträchtlichen Zusatznutzen 3. Gut handhabbare Nebenwirkungen und bekanntes Sicherheitsprofil ohne Einfluss auf den beträchtlichen Zusatznutzen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13 Z. 28 + S. I.42, Z. 7ff	1.) Interpretierbarkeit und Relevanz der Daten zum Gesamtüberleben <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u> <i>„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.</i> <i>[...] 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.</i> <i>[...] Für Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Therapie geeignet ist, wird der Einsatz von Enfortumab Vedotin in</i>	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wird in der Studie NIAGARA operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Kombination mit Pembrolizumab als präferierter Erstlinienstandard empfohlen. [...] Darüber hinaus ist unklar, ob Enfortumab Vedotin im Rahmen der 1. Folgetherapie verabreicht wurde, wie es von den Leitlinien empfohlen wird.</i> <i>[...] Im Vergleichsarm wurden zudem maximal 39 % der Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie indiziert gewesen wäre, mit einer Immuntherapie behandelt. [...] Somit ist der Anteil der eingesetzten Immuntherapien vor dem Hintergrund der Empfehlungen in den Leitlinien als gering einzustufen.</i> <i>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. [...]</i> <i>Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als nicht interpretierbar eingestuft.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Der erstmals in diesem Therapiesetting gezeigte Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt die klinische Wirksamkeit von Durvalumab. Entgegen der Kritik des IQWiG hinsichtlich der	Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Folgetherapien ist AstraZeneca der Ansicht, dass die Ergebnisse des Gesamtüberlebens für die Nutzenbewertung uneingeschränkt interpretierbar und heranzuziehen sind. Im Rahmen dieser Stellungnahme legt AstraZeneca entsprechende Daten zur ersten antineoplastischen Folgetherapie vor (siehe Weitere Dokumente zur Stellungnahme). Wie vom IQWiG dargelegt, erhielten im Interventionsarm insgesamt 45% und im Kontrollarm 58% aller Patient:innen mit Rezidiv eine erste Folgetherapie. Dies spiegelt die Versorgungsrealität im Studienzeitraum der NIAGARA-Studie wider. Tabelle 1: Erste krankheitsbedingte Krebsbehandlung nach Absetzen der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel <table data-bbox="291 1082 1171 1391"> <tr> <th data-bbox="291 1082 645 1286">Nachfolgende Krebstherapie</th><th data-bbox="645 1082 927 1286">Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=53) n (%)</th><th data-bbox="927 1082 1171 1286">Gem + Cis // beob. Abwarten (N=93) n (%)</th></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 1286 1171 1342">Nachfolgende Krebstherapien nach Kategorie</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 1342 645 1391">Strahlentherapie</td><td data-bbox="645 1342 927 1391">18 (34,0)</td><td data-bbox="927 1342 1171 1391">21 (22,6)</td></tr> </table>	Nachfolgende Krebstherapie	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=53) n (%)	Gem + Cis // beob. Abwarten (N=93) n (%)	Nachfolgende Krebstherapien nach Kategorie			Strahlentherapie	18 (34,0)	21 (22,6)	
Nachfolgende Krebstherapie	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=53) n (%)	Gem + Cis // beob. Abwarten (N=93) n (%)									
Nachfolgende Krebstherapien nach Kategorie											
Strahlentherapie	18 (34,0)	21 (22,6)									

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td>Immuntherapie</td><td>8 (15,1)</td><td>40 (43,0)</td></tr> <tr> <td>Zytotoxische Chemotherapie</td><td>25 (47,2)</td><td>33 (35,5)</td></tr> <tr> <td>Gezielte Therapie</td><td>2 (3,8)</td><td>2 (2,2)</td></tr> <tr> <td>Andere</td><td>3 (5,7)</td><td>1 (1,1)</td></tr> </table> Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Gem + Cis: Gemcitabin und Cisplatin; N: Anzahl eingeschlossener Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis Quelle: Anhang der Stellungnahme Entgegen der Auffassung des IQWiG kommt bei weitem nicht jede:r Patient:in mit einem Rezidiv für eine Folgetherapie in Frage, die Entscheidung zur bestmöglichen Behandlung erfolgt patientenindividuell, wobei u.a. die Faktoren wie ECOG Performance Status, Patientenwunsch, vorliegende Komorbiditäten und Cisplatin-Eignung relevant sind (3). Weiterhin waren während der Studienlaufzeit der NIAGARA entsprechend der damaligen jeweils gültigen S3-Leitlinien (4, 5) nur wenige Substanzen als Therapieoption für das metastasierte Blasenkarzinom empfohlen. Auch vor diesem Hintergrund sind die in der NIAGARA-Studie eingesetzten Folgetherapien als adäquat zu bewerten. Zudem sind die Anteile vergleichbar mit	Immuntherapie	8 (15,1)	40 (43,0)	Zytotoxische Chemotherapie	25 (47,2)	33 (35,5)	Gezielte Therapie	2 (3,8)	2 (2,2)	Andere	3 (5,7)	1 (1,1)	
Immuntherapie	8 (15,1)	40 (43,0)												
Zytotoxische Chemotherapie	25 (47,2)	33 (35,5)												
Gezielte Therapie	2 (3,8)	2 (2,2)												
Andere	3 (5,7)	1 (1,1)												

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versorgungsdatenerhebungen des metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) in Deutschland und in Europa im Zeitraum der Studiendurchführung, in denen zwischen 31% bis 67% aller Patient:innen eine Erstlinientherapie erhalten haben (6-10). Diese Werte basieren auf denselben Datenquellen, die zuvor im Rahmen der Nutzenbewertungen für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab und für Erdafitinib im mUC herangezogen wurden (11, 12). Die Verteilung von Chemotherapie, Radiotherapie und zielgerichteten Therapien als erste Folgetherapie war zwischen den Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 1); der geringere Einsatz von Immuntherapien im Interventionsarm (15% aller Patient:innen mit Folgetherapie) ist durch die vorangegangene Immunonkologika (IO)-Exposition erklärbar. Der erneute Einsatz von IO zur Behandlung eines Rezidivs kommt nur in Einzelfällen und abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs in Frage. Dem gegenüber stehen 43% (40 von insgesamt 93 Patient:innen) aller Patient:innen im Kontrollarm, die eine entsprechende Immuntherapie als erste Folgetherapie erhalten haben. Gemessen an den aktuellen Daten aus der Versorgung von Patient:innen mit mUC in Deutschland, die den Studienzeitraum der NIAGARA-Studie widerspiegeln, entspricht dies den real zu erwartenden Werten (8). Klarzustellen ist, dass ein Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab zu keinem Zeitpunkt der	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NIAGARA-Studie bereits Versorgungsstandard gewesen ist und daher entsprechend kaum als Folgetherapie im vorliegenden Patientenkollektiv angewandt wurde. Eine Anwendung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab wäre größtenteils nur im Rahmen einer Teilnahme an der EV-302 Studie möglich gewesen. Jedoch war eine Vortherapie mit Durvalumab laut Studienprotokoll ausgeschlossen, weswegen diese Option lediglich für Patient:innen im Kontrollarm der NIAGARA-Studie möglich gewesen wäre, abhängig von deren grundlegender Eignung zur Teilnahme und Rekrutierungszeitraum der EV-302 Studie. Neben Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab sind auch weitere, seitens des IQWiG genannten Therapieoptionen erst nach dem bewertungsrelevanten Datenschnitt zugelassen worden bzw. nachdem ein Großteil der Rezidiv-Ereignisse in der NIAGARA-Studie bereits aufgetreten war. Spätestens zu dem Zeitpunkt des Rezidivs musste somit auch jegliche Entscheidung hinsichtlich einer Folgetherapiebehandlung getroffen worden sein. Entsprechend ist AstraZeneca der Auffassung, dass alle in Frage kommenden Patient:innen adäquat mit den jeweils zeitlich und regional verfügbaren und zugelassenen Folgetherapien behandelt wurden. Die Verteilung und Anwendung der jeweiligen Substanzen spiegelt dabei den entsprechenden Versorgungsstandard während	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Laufzeit der NIAGARA-Studie wider. Grundsätzlich gilt es zu betonen, dass es nicht möglich ist, perspektivischen Therapiestandards in einer klinischen Studie Rechnung zu tragen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von AstraZeneca sind die für das Gesamtüberleben in Modul 4A dargestellten Ergebnisse für die Nutzenbewertung uneingeschränkt interpretierbar und heranzuziehen. Die Folgetherapien bilden die jeweils zeitlich und regional verfügbaren und zugelassenen Optionen im Studienzeitraum adäquat ab. Anhand der vorliegenden Effektmaße für das Gesamtüberleben (HR [95%- (KI)]: 0,75 [0,59; 0,93]) sieht AstraZeneca weiterhin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
S. I.70 Z. 9ff. +	2.) Subgruppeneffekte ohne Einfluss auf den beträchtlichen Zusatznutzen <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u> „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	<u>Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der NIAGARA mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Für die Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich in der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.76 Z. 7ff.	<i>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> <i>[...] 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.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Es besteht keine klinische Rationale oder aber klinische Evidenz, die auf eine unterschiedliche Wirkung von Durvalumab auf die soziale Funktion oder Rollenfunktion von Frauen schließen lässt. Folglich	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesen Endpunkten liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich jeweils für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Für Männer zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hieraus ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage und für die Bewertung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sieht AstraZeneca die Herabstufung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation auf Basis von negativen Effekten bei zwei Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Subgruppe der Frauen (unterstützt durch Unsicherheiten in den Nebenwirkungen, siehe hierzu Punkt 3 der Stellungnahme) als nicht adäquat an. Hierbei ist auch zu beachten, dass der Anteil an weiblichen Patientinnen in der NIAGARA-Studie mit 18% als zu gering anzusehen ist, um darauf basierend den jeweils beträchtlichen Vorteil im Gesamtüberleben und EFS in der Gesamtpopulation herabzustufen. Ein entsprechender nachteiliger Effekt der Durvalumab-Behandlung bei Frauen ist in dem vorliegenden Fall lediglich in zwei von insgesamt 15 Skalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufgetreten und ist in weiteren Endpunkten in der NIAGARA-Studie nicht beobachtbar. Darüber hinaus ist bislang in keiner klinischen Studie für die Anwendung von Durvalumab in anderen Indikationen ein nachteiliger, geschlechtsabhängiger Effekt in der Lebensqualität gezeigt worden. Das Gleiche gilt für die Anwendung anderer Checkpoint-Inhibitoren beim Blasenkarzinom (11, 13-19). Dies wäre jedoch zu erwarten, würde es tatsächlich geschlechtsabhängige negative Auswirkungen von Durvalumab oder anderen IO-Therapien auf die Lebensqualität von Frauen geben.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ableitung des Zusatznutzens sollte auf Basis der Effekte in der Gesamtpopulation erfolgen. Grundlegend sind Subgruppenanalysen mit Unsicherheiten behaftet und bergen das Risiko für zufällige Ergebnisse, da keine Kontrolle des Fehlers 1. Art stattfindet. Die NIAGARA-Studie war zudem nicht dafür gepowert, Unterschiede in Subgruppen zu untersuchen. Bereits im Nutzendossier Modul 4 weist AstraZeneca darauf hin, dass unter Annahme der Unabhängigkeit im Mittel 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Ergebnis ($p < 0,05$) führen können. Für die Dossieranalysen wurden insgesamt mehr als 2470 Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist somit mit ca. 123 falsch positiven Ergebnissen zu rechnen. Insgesamt wiesen nur 34 Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Interaktionstest auf. Die statistisch signifikanten Interaktionen im p-Wert für die Subgruppe Geschlecht bei den Skalen soziale Funktion und Rollenfunktion sind somit auf einen Zufallsbefund zurückzuführen, der durch die geringe Anzahl an Frauen (193/1063, 18,2%) in der Studienpopulation bedingt bzw. verstärkt wird. Weiterhin ist zu beachten, dass laut der Nutzenbewertung des IQWiG die Ergebnisse zur Lebensqualität in den Skalen soziale Funktion und Rollenfunktion in der Subgruppe der Frauen hinsichtlich des Schweregrades als von geringem Ausmaß	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einzustufen sind. Nach Ansicht von AstraZeneca stellen diese zwei Aspekte jedoch die statistisch signifikanten Vorteile der Durvalumab-Behandlung basierend auf dem Erfolg des kurativen Heilungsansatzes der Erkrankung und der Verbesserung im Gesamtüberleben mit jeweils beträchtlichem Ausmaß nicht in Frage. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der NIAGARA-Studie zeigen sich für die Ergebnisse zur Lebensqualität keine fazitrelevanten Vor- oder Nachteile für die Behandlung mit Durvalumab. Für die Wirksamkeit zeigt sich bereits auf Grundlage des EFS allein ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der NIAGARA-Studie. Auch für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Signale in den Skalen soziale Funktion und Rollenfunktion bei der Subgruppe der Frauen sind aufgrund des geringen Anteils von 18% und fehlender klinischer Plausibilität als statistische Zufallsbefunde zu werten und stellen den jeweils beträchtlichen Zusatznutzen von Durvalumab in der Gesamtpopulation für die Endpunkte Gesamtüberleben und EFS in der NIAGARA-Studie nicht infrage.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich weiterhin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen .	
S. I.52 Z. 19ff.	3.) Gut handhabbare Nebenwirkungen und bekanntes Sicherheitsprofil ohne Einfluss auf den beträchtlichen Zusatznutzen <u>IQWiG-Nutzenbewertung</u> <i>„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. [...]</i> <i>Auch aus den Kaplan-Meier-Kurven zu den verschiedenen UE-Endpunkten ist ersichtlich, dass nach ca. 5 bis 6 Monaten im Vergleichsarm kaum noch Patient:innen 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</i>	<u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)</i> In der Studie NIAGARA traten bei 99,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 99,8 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf. <i>Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine geeigneten Daten vor. In der Studie NIAGARA wird im Interventionsarm über die komplette Studiendauer eine aktive Therapie verabreicht, wohingegen im Vergleichsarm nur in der neoadjuvanten Phase eine aktive Therapie und in der adjuvanten Phase die weitere Beobachtung zu den Studienvisiten erfolgt. Somit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Patientinnen und Patienten deutlich von den zensierten Patientinnen und Patienten unterscheiden.</i> <i>[...] Die Effektschätzungen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar und [...] ermöglichen lediglich eine qualitative Einordnung in der Gesamtabwägung.“</i> <u>Position AstraZeneca:</u> Das IQWiG hat in seinem Bericht die Analysen zur Sicherheit als eingeschränkt und nur qualitativ interpretierbar eingestuft. AstraZeneca weist darauf hin, dass bei den ursprünglich mit dem Nutzendossier eingereichten Analysen die angewandten Zensierungsregeln inkorrekt waren. Dies hat zu einer fälschlicherweise frühen Zensierung der Patient:innen im Kontrollarm nach Beendigung der neoadjuvanten Therapie geführt, sodass in der adjuvanten Phase nur noch wenige Patient:innen unter Risiko standen. Um die Interpretierbarkeit der Sicherheitsergebnisse zu gewährleisten, hat AstraZeneca die Analyse zur Sicherheit auf Grundlage angepasster Zensierungsregeln neu berechnet. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Überkategorien (siehe Tabelle 3), auf SOC/PT Ebene, als auch Analysen für die nutzenbewertungsrelevanten	können Therapieabbrüche aufgrund von UE im Vergleichsarm nur in der neoadjuvanten Phase auftreten. In der nachfolgenden adjuvanten Phase kann das Ereignis des Therapieabbruchs nicht mehr beobachtet werden, auch wenn unerwünschte Ereignisse auftreten, die bei einer aktiven Therapie zum Abbruch geführt hätten. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. <i>Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs</i> Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). <i>Weitere spezifische UE</i> <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse (SOC), UEs), Lungenembolie (bevorzugter Begriff (PT), SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs)</i> Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Lungenembolie (PT, SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Subgruppen dargestellt (siehe Weitere Dokumente zur Stellungnahme). Die Kombination von Durvalumab mit Gemcitabin und Cisplatin zeigt für die jeweiligen Substanzen bekannte Nebenwirkungen, die im klinischen Alltag gut handhabbar sind. Zum etablierten Sicherheitsprofil von Durvalumab in anderen Indikationen traten in der NIAGARA-Studie keine neuen Sicherheitssignale auf. Die neuen Ereigniszeitanalysen zur Sicherheit zeigen weder in den Überkategorien noch in den entsprechenden Subgruppenanalysen zu den Überkategorien signifikante Effekte (siehe Weitere Dokumente zur Stellungnahme). Im Fall der schwerwiegenden Unerwünschte Ereignisse (SUE) sind für einzelne SOC's und PTs sowohl positive als auch negative Effekte ersichtlich, im Allgemeinen waren diese jedoch von geringer Frequenz (unter 10%), Gleiches gilt für die schweren Unerwünschte Ereignisse (UE) (siehe Weitere Dokumente zur Stellungnahme). In der Analyse der Gesamtraten der schweren (Grad ≥ 3) und der schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (SUESI) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Durvalumab-Arms gegenüber dem Kontroll-Arm (siehe Tabelle 3). Die beobachteten immunvermittelten Nebenwirkungen traten im Durvalumab-Arm vermehrt auf, da im Kontroll-Arm kein Immuncheckpoint-Inhibitor zum Einsatz kam.	statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). <i>Anämie (PT, SUEs)</i> Für den Endpunkt Anämie (PT, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Nebenwirkungen hinsichtlich der schwerwiegenden UE und schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Sämtliche Nebenwirkungen sind jedoch aus der langjährigen Anwendung von Durvalumab bereits bekannt und gut handhabbar. Weiterhin ist aus den Daten ersichtlich, dass auf einzelne Grouped Terms (GT) und Preferred Terms (PT) bezogen nur wenige Patient:innen in der Studie ein schweres oder schwerwiegendes UESI erfahren haben, die Frequenzen liegen hier im unteren einstelligen Prozentbereich (siehe Weitere Dokumente zur Stellungnahme). Des Weiteren bestätigt AstraZeneca in diesem Zusammenhang, dass für die Berechnung der UESI alle infusionsbedingten Reaktionen und Hypersensitivität/ anaphylaktische Reaktionen in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Tabelle 2: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel <table border="1" data-bbox="291 1197 1171 1370"> <tr> <th data-bbox="291 1197 665 1321">NIAGARA-Studie Endpunkt</th><th data-bbox="665 1197 911 1321">Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab</th><th data-bbox="911 1197 1171 1321">Gem+Cis // beob. Abwarten</th></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 1321 665 1370">Beobachtungsdauer für Sicherheit (Monate)^a</td></tr> </table>	NIAGARA-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Beobachtungsdauer für Sicherheit (Monate) ^a			
NIAGARA-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten						
Beobachtungsdauer für Sicherheit (Monate) ^a								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table><tr><td>n</td><td>530</td><td>526</td></tr><tr><td>Median</td><td>14,29</td><td>11,30</td></tr><tr><td>Min; Max</td><td>0,3; 24,6</td><td>0,3; 16,0</td></tr></table> Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) a: SAS-Population Gem+Cis: Gemcitabin und Cisplatin; SAS: <i>Safety Analysis Set</i> Tabelle 3: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	n	530	526	Median	14,29	11,30	Min; Max	0,3; 24,6	0,3; 16,0			
n	530	526											
Median	14,29	11,30											
Min; Max	0,3; 24,6	0,3; 16,0											

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.					
	NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
		n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
	Unerwünschte Ereignisse	527 (99,4)	0,1 [0,1; 0,1]	525 (99,8)	0,1 [0,1; 0,2]	1,01 [0,89; 1,13] 0,9497
	Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3)	380 (71,7)	3,3 [2,7; 3,8]	365 (69,4)	2,7 [2,3; 3,5]	0,95 [0,82; 1,10] 0,4998
	Schwerwiegen- de Unerwünsch- te Ereignisse	326 (61,5)	5,3 [4,7; 6,1]	287 (54,6)	6,0 [5,1; 8,2]	1,10 [0,93; 1,29] 0,2631
	Behandlungsab- bruch aufgrund	111 (20,9)	22,3 [22,3; NE]	80 (15,2)	NE [NE; NE]	1,33 [0,998; 1,78]

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>							
	unerwünschter Ereignisse					0,0524		
	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	262 (49,4)	9,9 [8,0; 13,9]	139 (26,4)	NE [NE; NE]	1,98 [1,62; 2,45] <0,0001		
	Schwere Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE Grad ≥3)	23 (4,3)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	NE [NE; NE]	3,11 [1,40; 7,85] 0,0057		
	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	24 (4,5)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	4,48 [1,85; 13,31] 0,0009		
	Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Gem + Cis: Gemcitabin und Cisplatin; N: Anzahl eingeschlossener Patient:innen in der Analyse; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NE: nicht schätzbar. Quelle: Anhang der Stellungnahme							

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vorgelegten neuen Analysen ermöglichen somit einen adäquaten Vergleich der Sicherheit zwischen beiden Studienarmen über den gesamten Studienzeitraum. Diese Daten bestätigen die gute Verträglichkeit der Behandlung mit Durvalumab und ermöglichen nach Ansicht von AstraZeneca eine quantitative Bewertung der Sicherheit, welche den beträchtlichen Wirksamkeitsvorteil nicht infrage stellen. Ferner ist AstraZeneca der Auffassung, dass die vom IQWiG vorgeschlagene Sensitivitätsanalyse mit Zensierung zum Zeitpunkt der Zystektomie für die Einordnung der Nebenwirkungsergebnisse nicht notwendig ist, da die vom IQWiG angebrachten Punkte mit der Anpassung der Zensierungsregeln und den neuen Analysen adressiert werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von AstraZeneca stellen die Ergebnisse zur Sicherheit von Durvalumab die jeweils beträchtlichen Behandlungsvorteile zugunsten der perioperativen Anwendung für die Endpunkte EFS und Gesamtüberleben nicht infrage. Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind Ärzt:innen bekannt und gut handhabbar. Es zeigen sich zusätzlich zum etablierten Sicherheitsprofil von	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durvalumab keine neuen Sicherheitssignale. In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich weiterhin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2126. Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 3.0 – März 2025. AWMF-Registernummer: 032-038OL 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 1.0 – September 2016. AWMF-Registernummer: 032-038OL 2016. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 22.11.2025]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 2.0 – März 2020. AWMF-Registernummer: 032-038OL 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 22.11.2025]
6. Mahmoudpour SH, Knott C, Kearney M, Russo L, Verpillat P. Factors associated with receipt of systemic anticancer treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in England: a population-based study. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2024;42(12):451.e11-.e18.
7. Milloy N, Kirker M, Unsworth M, Montgomery R, Kluth C, Kearney M, et al. Real-World Analysis of Treatment Patterns and Platinum-Based Treatment Eligibility of Patients With Metastatic Urothelial Cancer in 5 European Countries. Clin Genitourin Cancer. 2024;22(1):e136-e47.e1.
8. Niegisch G, Grimm MO, Hardtstock F, Krieger J, Starry A, Osowski U, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in metastatic urothelial carcinoma: a German retrospective real-world analysis. Future Oncol. 2024;20(19):1351-66.
9. Ohlmann CH, Kerkmann M, Holtmann L, Gschwend JE, Retz M, de Wit M. Qualitätssicherung zur Therapie des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in Deutschland. Die Urologie. 2022;61(12):1351-64.
10. Richters A, Robbrecht DGJ, Meijer RP, van der Heijden AG, Kiemeney L, van den Bosch J, et al. Treatment Patterns and Use of Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients with Metastatic Bladder Cancer in a Dutch Nationwide Cohort. Eur Urol Open Sci. 2024;59:50-4.
11. Astellas Pharma GmbH. Enfortumab Vedotin (PADCEV™) - Modul 4A - Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder

- metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8057/2024_09_20_Modul4A_Enfortumab_Vedotin.pdf. [Zugriff am: 13.11.2025]
12. Janssen-Cilag GmbH. Erdafitinib (Balversa®) - Modul 4A - Nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des FGFR3 nach mindestens einer Therapielinie mit einem PD-(L)1-Inhibitor. . 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8284/2024_12_19_J_J_Dossier_Modul_4A_Erdafitinib.pdf. [Zugriff am: 13.11.2025]
 13. Astellas Pharma GmbH. Enfortumab Vedotin (PADCEV™) - Modul 4A - Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5803/2022_05_24_Modul_4A_Enfortumab_Vedotin.pdf. [Zugriff am: 13.11.2025]
 14. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - Lokal fortgeschrittenes, inoperables nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2689/2018-10-15_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
 15. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6545/2023_03_30_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
 16. AstraZeneca GmbH. Durvalumab (IMFINZI®) - Modul 4A - IMFINZI® in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit IMFINZI® in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7931/2024_08_21_Modul4A_Durvalumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
 17. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 4R: Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5688/2022_04_29_Modul4R_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
 18. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 4Y: Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7762/2024_06_19_Modul4Y_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 13.11.2025]
 19. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 4A - Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumore PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. 2021. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4570/2021_04_01_Modul4A_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 13.11.2025]

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab / Imfinzi
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einordnung der Folgetherapien und Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens Anmerkung: In der NIAGARA-Studie war die Auswahl antineoplastischer Folgetherapien in beiden Studienarmen nicht eingeschränkt. Die Eignung und Auswahl der Folgetherapie lag im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes und erfolgte gemäß lokaler Standards. Das IQWiG bewertete die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als nicht interpretierbar, da zum einen der Anteil der antineoplastischen Folgetherapie in der NIAGARA Studie zu gering sei (mind. 1 Folgetherapie erhielten im Interventionsarm 45 % und im Vergleichsarm 58 % der Patient:innen) und zum anderen der geringe Anteil der Kombinationstherapie von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab innerhalb der Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nicht abbilde. Aus Sicht von MSD ist diese Schlussfolgerung aus den folgenden Gründen nicht nachvollziehbar: 1. Mit dem NIAGARA-Behandlungsregime liegt erstmals eine zugelassene neoadjuvante und adjuvante Immuntherapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom vor. Für die Behandlungssequenz nach neoadjuvanter und adjuvanter Immuntherapie existieren derzeit weder prospektive noch retrospektive Studien, die die Wirksamkeit etablierter Regime im metastasierten Stadium des Urothelkarzinoms evaluieren.	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wird in der Studie NIAGARA operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ebenso geben die Leitlinien bisher keine direkten Vorgaben für Behandlungssequenzen nach Immun-Chemotherapie im muskelinvasiven Harnblasenkarzinom [1]. Mögliche Folgetherapien liegen somit im Ermessen der behandelnden Ärzte. Eine Ableitung zwingender Sequenzvorgaben für Folgetherapien ist daher gegenwärtig nicht möglich. 2. Im AMNOG-Verfahren zu Nivolumab (Indikation: Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin; Beschluss vom 19.12.2024) wurde hergeleitet, dass lediglich 38,8 % bis 45,7 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom eine systemische Erstlinientherapie erhalten. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte GKV-Zielpopulation wurde vom G-BA bestätigt [2]. Vor diesem Hintergrund spiegelt der in NIAGARA beobachtete Anteil von Folgetherapien die klinische Behandlungsrealität wider und ist nicht als „zu gering“ zu quantifizieren. 3. Der im AMNOG-Dossier dargestellte Datenschnitt der NIAGARA-Studie lag 5 Monate vor der EU-Zulassung der Kombination Pembrolizumab und Enfortumab vedotin. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war diese Kombination weder in Deutschland noch in den weiteren Prüfzentren Therapiestandard in der Erstlinie des	

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
metastasierten Urothelkarzinoms. Ein niedriger Einsatz dieser Kombination als Folgetherapie ist daher erwartbar und plausibel. 4. Die Durchführung hochwertiger klinischer Studien ist sowohl zeit- als auch ressourcenintensiv. Aus Sicht von MSD sollte der jeweils gültige Therapiestandard zu Studienbeginn und während der Laufzeit als maßgeblicher Referenzrahmen berücksichtigt werden. Auf dieser Grundlage erhobener Daten sollten durch das IQWiG bewertet werden, um Planungssicherheit für Unternehmen zu gewährleisten und Innovationshemmnisse zu vermeiden. Vorgeschlagene Änderung: Die Wahl der Folgetherapie lag im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes und erfolgte gemäß lokaler Standards. Aus Sicht von MSD ist diesem Aspekt eine hohe Relevanz beizumessen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität der NIAGARA-Studie sollte daher zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
Das IQWiG stuft den Endpunkt PRO-CTCAE im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant ein und bewertet den Auswahlprozess klinisch relevanter Symptome als adäquat. In vergangenen AMNOG-Verfahren, in denen der Endpunkt PRO-CTCAE als patientenrelevant berücksichtigt wurde, konnte dieser jedoch nicht abschließend bewertet werden, da die Auswahl der PRO-CTCAE-Items kritisiert wurde [3] [4] [5]. Das IQWiG verweist in diesem	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenhang auf die Publikationen von Taarnhøj und Tolstrup, die einen sehr komplexen Auswahlprozess beschreiben, der für neue Wirkstoffe eine Herausforderung darstellt. Vor diesem Hintergrund begrüßt MSD ausdrücklich, dass der Auswahlprozess klinisch relevanter Symptome im vorliegenden Verfahren angemessen erscheint.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 01.03.2025]
2. Gemeinsamen Bundesausschuss. Beschluss Nutzenbewertung von Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6975/2024-12-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1081_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.12.2024]
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Durvalumab (Endometriumkarzinom, pMMR) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7933/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1096.pdf. [Zugriff am: 28.11.2024]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7843/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-1082_Version-1.1.pdf. [Zugriff am: 19.12.2024]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6944/2023-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sacituzumab-Govitecan_D-965.pdf. [Zugriff am: 13.11.2023]

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte – Nr. 2126
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme Die AstraZeneca GmbH hat für den Wirkstoff Durvalumab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens erfolgte am 03.11.2025 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Die Nutzenbewertung (Verfahrensnummer: 2025-08-01-D-1227) bezieht sich auf die folgende Indikation: <i>IMFINZI® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) [2].</i> Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Durvalumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) von BMS ist u.a. zur Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms in der Adjuvant zugelassen [3].	Die allgemeinen Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.
Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität Für die Nutzenbewertung von Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studie NIAGARA herangezogen. Die NIAGARA-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wird in der Studie NIAGARA operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Monotherapie gegenüber Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließendem beobachtenden Abwarten [4]. In der Studie zeigte sich unter Durvalumab ein deutlicher Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,59; 0,93]; p = 0,0106). Damit wird das Risiko unter Durvalumab zu versterben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) um 25% gesenkt. Die AstraZeneca GmbH hat entsprechend für die Endpunktkategorie Mortalität einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet [4]. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben finden jedoch nicht Eingang in der Dossierbewertung des IQWiG bei der Ableitung des Zusatznutzens, da das IQWiG dies als nicht interpretierbar einstuft. Der Grund sei, dass die eingesetzten Folgetherapien in der NIAGARA-Studie den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend abbilden. Das IQWiG kritisiert u.A. den mangelnden Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab sowie den Einsatz weiterer Immuntherapien wie Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder eine Avelumab Erhaltungstherapie [1]. <u>Position BMS:</u> BMS möchte auf die starke Dynamik in der Therapielandschaft der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinoms sowie auf den bedeutenden Paradigmenwechsel der Immuntherapie in den letzten Jahren hinweisen. Dies sollte bei der Interpretation der eingesetzten Folgetherapien der Zulassungsstudie NIAGARA (Studienstart 16.11.2018 [5]) berücksichtigt werden. Die	(neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab (EU Zulassung 26. August 2024) wird in relevanten Leitlinien seit Kurzem als bevorzugter Erstlinienstandard empfohlen. Weitere Immuntherapien, wie Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin oder die Erhaltungstherapie mit Avelumab, sind ebenfalls erst seit 2024 bzw. 2021 zugelassen. <u>Fazit:</u> Aus Sicht von BMS sollten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben – unter Berücksichtigung der eingesetzten Folgetherapien - Eingang in die Ableitung des Zusatznutzens von Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet finden. Für die Einordnung sollten auch die Positionen aus dem Stellungnahmeverfahren sowie in der mündlichen Anhörung von Patientenvertretern und relevanten Fachgesellschaften gehört werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): IQWiG-Berichte - Nr. 2126 Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 13.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8987/2025-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1227.pdf.
2. AstraZeneca (2025): IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 600 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AstraZeneca GmbH (2025): Modul 4 A – Durvalumab (IMFINZI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC). [Zugriff: 13.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8985/2025_07_25_Modul4A_Durvalumab.pdf.
5. AstraZeneca (2025): Durvalumab+ Gemcitabine/Cisplatin (Neoadjuvant Treatment) and Durvalumab (Adjuvant Treatment) in Patients With MIBC (NIAGARA). Stand des Eintrags: Juli 2025 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732677>.

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Durvalumab (Imfinzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Durvalumab (Imfinzi) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Durvalumab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA 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-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage) fest. Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Dies ergibt sich aus einer Gesamtabwägung der Vorteile beim Scheitern des kurativen Therapieansatzes und Nachteilen bei der Subgruppe „weiblich“ bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	Die allgemeinen Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.
Abwägungsentscheidung ist kritisch zu hinterfragen Das IQWiG saldiert den als beträchtlich eingestuften Zusatznutzen für das „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ mit den negativen Effekten für Rollenfunktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 in der Subgruppe der Frauen. Diese Abwägungsentscheidung ist nicht	<u>Gesamtbewertung</u> Die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von Durvalumab nach radikaler Zystektomie basiert auf den Ergebnissen der Studie NIAGARA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachvollziehbar. Sie wird dem zentralen Ziel einer kurativen Therapie nicht gerecht und sollte kritisch hinterfragt werden.	Nebenwirkungen im Vergleich zu Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden. Hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, dargestellt als Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben (EFS), wird ein Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) festgestellt, dessen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein essentielles Therapieziel dar. Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC). Aus den Ergebnissen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS), dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden UE und schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungs-gruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein relevanter Vorteil im Gesamtüberleben sowie ein geringer Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes. Zudem liegt ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC) vor. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten. Im Ergebnis wird für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant), ein

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geringer Zusatznutzen gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten festgestellt.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Durvalumab (IMFINZI®) (Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 03.11.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Durvalumab (Verfahren D-1227) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung [1]. Das Nutzenbewertungsverfahren D-1227 betrifft das neue Anwendungsgebiet von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom. Astellas ist Zulassungsinhaber von Enfortumab Vedotin (Padcev™), welches in folgenden Anwendungsgebieten (AWG) zugelassen ist [2]: - in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. - als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1- oder Programmed Death Ligand-1-Inhibitor erhalten haben.	Die allgemeinen Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.21	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Anmerkung: Die vom G-BA bestimmte und vom IQWiG für die Nutzenbewertung herangezogene zVT lautet: „Ein Therapieschema bestehend aus • neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und: - beobachtendem Abwarten A. oder - Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)“ [1] Astellas begrüßt die Bestimmung dieser zVT, da sie sowohl die Empfehlungen der S3-Leitlinie [3] als auch die Bewertung des Zusatznutzens im AMNOG-Verfahren D-821 [4, 5] des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Wirkstoff Nivolumab im relevanten AWG widerspiegelt. In der S3-Leitlinie wird eine adjuvante Behandlung mit Nivolumab für Patientinnen und	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko empfohlen, unabhängig davon, ob zuvor eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie erfolgt ist oder nicht. In der entsprechenden Nutzenbewertung von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko konnte der G-BA in einer Teilpopulation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen. Astellas erachtet daher die Benennung von Nivolumab als Alternative zum beobachtenden Abwarten in der adjuvanten Phase als folgerichtig und sachgerecht. Vorgeschlagene Änderung: ➔ Astellas stimmt der vom G-BA bestimmten zVT zu und schlägt keine Änderung vor.	
I.41-44	Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens Anmerkung: Das IQWiG setzt sich in seinem Bewertungsbericht intensiv mit eingesetzten Folgetherapien auseinander und kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben „nicht interpretierbar“ seien. Das IQWiG begründet seine Bewertung damit, dass die Wahl der Folgetherapie bei Rezidiv oder Progression einen spürbaren Einfluss	<u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben wird in der Studie NIAGARA operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auf das Gesamtüberleben der Patienten haben kann. Astellas ist der Auffassung, dass eine vollständige Nichtberücksichtigung der Ergebnisse nicht sachgerecht ist. Zudem sind die Ausführungen des IQWiG punktuell nicht nachvollziehbar, was im Folgenden ausgeführt wird. Das IQWiG weist in seiner Bewertung maßgeblich auf zwei kritische Aspekte hin: 1. Eine unzureichende Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im fortgeschrittenen/metastasierten Setting 2. Eine unzureichende Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, die maßgeblich den Vergleichsarm betreffen. Zu 1.) Hinsichtlich der begrenzten Anwendung des neuen Therapiestandards Enfortumab Vedotin sind laut IQWiG beide Studienarme gleichermaßen betroffen (maximal 8 % sowohl im Interventions- als auch im Komparatorarm). Entsprechend räumt auch das IQWiG ein, dass der beobachtete Überlebensseffekt „erhalten bleiben könnte“. Der Effekt ist somit mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, ist jedoch nicht grundsätzlich infrage zu stellen. Zu 2.) Das IQWiG gibt an, dass maximal 39 % der Patienten, für die im Vergleichsarm eine Folgetherapie indiziert gewesen wäre, eine Immuntherapie erhalten haben und stuft diesen Anteil aufgrund	Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der derzeitigen Leitlinienempfehlungen als gering ein. Im Gegensatz dazu legt der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms Immuncheck-point-Inhibitoren gerade nicht als zVT fest [6]. Astellas begrüßt, dass Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab als neuer Therapiestandard berücksichtigt wird, jedoch ist es bei Phase III Studien kaum möglich alle Folgetherapien in einem dynamischen Therapiegebiet adäquat umzusetzen. Insgesamt stellen mögliche Unsicherheiten die Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens in diesem AWG nicht infrage. Vorgeschlagene Änderung: ➔ Aus Sicht von Astellas sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben interpretierbar und sollten in der zugrundeliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.	
I.76/77	Bewertung des Zusatznutzens Anmerkung: Bei der Ableitung des Zusatznutzen erkennt das IQWiG für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ einen beträchtlichen Zusatznutzen an. Das Gesamtüberleben wird dabei	<u>Gesamtbewertung</u> Die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von Durvalumab nach radikaler Zystektomie basiert auf den Ergebnissen der Studie NIAGARA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	jedoch nicht berücksichtigt, und aufgrund der Nebenwirkungen erfolgt eine Herabstufung des Zusatznutzens auf „gering“, basierend auf einer rein qualitativen Bewertung. Gemäß IQWiG-Nutzenbewertung sind die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) nicht interpretierbar und ermöglichen „lediglich eine qualitative Einordnung in der Gesamtabwägung“. Maßgeblicher Grund für diese Einschätzung ist die deutlich verkürzte Beobachtungsdauer im Vergleichsarm gegenüber dem Interventionsarm. Dadurch können einzelne Ereignisse in der neoadjuvanten Phase im Vergleichsarm überproportional ins Gewicht fallen. Nicht nachvollziehbar ist jedoch die Begründung der Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens auf einen geringen Zusatznutzen basierend auf dieser qualitativen Gesamtabwägung. Konkret sind laut IQWiG in diese Gesamtabwägung schwerwiegende und schwere immunvermittelte UEs eingeflossen, die „den Vorteil beim Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht vollständig infrage stellen“ [1]. Aus Sicht von Astellas ist zu berücksichtigen, dass umfangreiche Analysen entsprechend der Anforderungen der frühen Nutzenbewertung vorgelegt wurden. Zudem müssen etwaige Effekte vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieansatzes betrachtet werden.	Nebenwirkungen im Vergleich zu Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: ➔ Eine Herabstufung des Zusatznutzens durch eine rein qualitative Betrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit ist vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes nicht sachgerecht.	Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden. Hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, dargestellt als Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben (EFS), wird ein Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein essentielles Therapieziel dar. Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC). Aus den Ergebnissen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS), dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden UE und schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein relevanter Vorteil im Gesamtüberleben sowie ein geringer Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes. Zudem liegt ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC) vor. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten. Im Ergebnis wird für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant), ein geringer Zusatznutzen gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten festgestellt.
II.15 Komm entar in Tabelle 1	Herleitung der Zielpopulation Anmerkung: Das IQWiG kommentiert die Unsicherheit der Schätzung, u. a. die Berücksichtigung der Patienten, die keine Zystektomie erhalten. Es wird angemerkt, dass das Anwendungsgebiet von Durvalumab eine neoadjuvante Phase als auch eine adjuvante Behandlung im	2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anschluss an die Zystektomie umfasst. Vor diesem Hintergrund erscheint es plausibler, nur die Patienten einzuschließen, die tatsächlich eine Zystektomie erhalten. Dies führt insgesamt zu der Einschätzung, dass die ursprünglich angegebene Patientenzahl überschätzt wurde. Vorgeschlagene Änderung: ➔ Astellas stimmt der Einschätzung zu, dass eine Anpassung der Zielpopulation sinnvoll ist und begrüßt eine realistische Herleitung der Zielpopulation entsprechend dem zugrunde liegenden Anwendungsgebiet.	Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, weist aber methodische Schwächen auf. Insgesamt sind die Angaben jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich maßgeblich aus den folgenden Aspekten ergeben: Teilweise wurden für die Berechnung Anteilswerte herangezogen, die anhand von Patientinnen und Patienten ermittelt wurden, deren Erkrankung sich nicht in den Stadien II bzw. IIIA befindet. Zudem liegt teilweise eine eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten auf vorangegangene Populationen vor. Weiterhin wurden Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Patientenzahlen berücksichtigt, bei den zwar ursprünglich eine Zystektomie geplant war, die jedoch keine Zystektomie erhalten haben.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; IQWiG-Berichte – Nr. 2126; Projekt: A25-97. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8987/2025-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-1227.pdf.
2. Astellas (2022): Padcev™ 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-038OL. [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-038OL_S3_Frueherkennung-Diagnose-Therapie-Nachsorge-Harnblasenkarzinom_2025-04.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PDL1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 24.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab). [Zugriff: 06.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11379/2025-04-03_AM-RL-XII-XIIa_Enfortumab-Vedotin_D-1107_TrG.pdf.

5.6 Stellungnahme der DGHO und DGU

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Durvalumab Urothelkarzinom
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO/DGU

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Durvalumab (Imfinzi®) betrifft eine weitere Indikation zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Urothelkarzinom. Durvalumab ist zugelassen in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie, bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC). Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr><tr><td>PD-L1 ≥1%</td><td>Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab adjuvant</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>gering</td><td>Hinweis</td></tr><tr><td>PD-L1 <1%</td><td>Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von beobachtendem Abwarten</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>gering</td><td>Hinweis</td></tr></table> Unsere Anmerkungen sind: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem aktuellen Therapiestandard. Er hat sich während der Laufzeit der Zulassungsstudie durch die Zulassung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie bei Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥1% geändert.					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	PD-L1 ≥1%	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab adjuvant	nicht belegt	-	gering	Hinweis	PD-L1 <1%	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von beobachtendem Abwarten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis	Die zusammenfassenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
PD-L1 ≥1%	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von Nivolumab adjuvant	nicht belegt	-	gering	Hinweis																								
PD-L1 <1%	Cisplatin + Gemcitabin, gefolgt von beobachtendem Abwarten	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis																								

Stellungnehmer: DGHO/DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem aktuellen Therapiestandard. Er hat sich während der Laufzeit der Zulassungsstudie durch die Zulassung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ geändert. In NIAGARA waren 53 % der Tumoren der Patienten im Standardarm PD-L1 positiv (Tumorzell-Expression $\geq 1\%$). Dabei sei darauf hingewiesen, dass Nivolumab nur Pat. mit einem signifikanten Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie ($\geq T2$) oder Pat. ohne neoadjuvante Chemotherapie aufgrund von fehlender Cisplatin-Eignung oder -Ablehnung behandelt wurden empfohlen wird. Im Standard-Arm erreichten 40,6 % der Patienten ein Tumorstadium $<T2$. - Die Hinzunahme von Durvalumab zur Kombinationschemotherapie mit Cisplatin / Gemcitabin und die adjuvante Immuntherapie über 8 Zyklen führte gegenüber dem Kontrollarm zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. - Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Durvalumab etwas höher als im Kontrollarm. Das Spektrum der Nebenwirkungen von Durvalumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate von Therapieabbrüchen wurde durch Durvalumab erhöht. - Der Bericht des IQWiG fokussiert auf eine Beeinträchtigung von zwei Parametern der globalen Lebensqualität bei Frauen. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde nicht bewertet. Die Gründe sind nicht nachvollziehbar. Insbesondere bleibt unklar, auf welcher Basis Folgetherapien als adäquat bzw. inadäquat im Hinblick auf die Versorgungssituation in Deutschland bewertet wurden. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit kurativem Therapieanspruch erhält Durvalumab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung: A Die Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Durvalumab ist der neue Standard in der perioperativen Therapie bei Pat. mit resezierbarem, muskelinvasivem Blasenkarzinom.	

Stellungnehmer: DGHO/DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Bei Pat. mit resezierbarem, muskelinvasivem Harnblasenkarzinom stellt die neoadjuvante Chemotherapie den aktuellen Standard dar [2, 3]. Sie führte zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate um absolut 5-8% nach 10 Jahren. Sie besteht in der Regel aus einer Cisplatin-haltigen Kombinationschemotherapie. Nachdem sich die früher eingesetzte Vierfachkombination MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin) und GC (Gemcitabin/Cisplatin) als gleichwertig hinsichtlich der Durchführbarkeit, des histopathologischen Ansprechens und des Überlebens [4] erwiesen haben, ist GC de facto zu einem Standard geworden. Eine bildgebende Kontrolle ist innerhalb der neoadjuvant verabreichten Chemotherapie erforderlich, um einen Progress nicht zu übersehen. Die anschließende Zystektomie sollte nach erfolgter NAC innerhalb 4 Wochen erfolgen und bereits entsprechend frühzeitig geplant werden. Bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ wird eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab und einem signifikanten Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie ($\geq T2$) oder nicht durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie ($\geq T3$) empfohlen. Basis dieser Empfehlung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie CheckMate 274, in der Nivolumab gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der krankheitsfreien Überlebenszeit führte. In einer aktuelleren Analyse zeigte sich auch eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,56; KI 0,36-0,86) [5, 6].	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO/DGU

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur perioperativen Therapie mit Durvalumab sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Durvalumab in der neoadjuvanten/adjuvanten Therapie des resezierbaren muskelinvasiven Blasenkarzinoms <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th><th>Risikogruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>pCR² HR³</th><th>EFÜ⁴ HR³</th><th>ÜL⁵ HR³</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NIAGARA [7], Dossier</td><td>resezierbares, muskelinvasives Blasenkarzinom</td><td>neoadjuvant Cisplatin / Gemcitabin, adjuvant Beobachtung</td><td>neoadjuvant Cisplatin / Gemcitabin + Durvalumab, adjuvant Durvalumab</td><td>1063</td><td>27,5 vs 37,3⁶ 1,57⁷ p = 0,0006</td><td>46,1 vs n.e. 0,68⁶ p < 0,0001</td><td>n.e. vs n.e. 0,75⁶ p = 0,0106</td></tr> </tbody> </table> ¹ N - Anzahl Pat.; ² pCR – pathohistologische komplette Remission; ³ EFÜ – krankheitsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;					Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ² HR ³	EFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³	NIAGARA [7], Dossier	resezierbares, muskelinvasives Blasenkarzinom	neoadjuvant Cisplatin / Gemcitabin, adjuvant Beobachtung	neoadjuvant Cisplatin / Gemcitabin + Durvalumab, adjuvant Durvalumab	1063	27,5 vs 37,3 ⁶ 1,57 ⁷ p = 0,0006	46,1 vs n.e. 0,68 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,75 ⁶ p = 0,0106			
Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	pCR ² HR ³	EFÜ ⁴ HR ³	ÜL ⁵ HR ³																
NIAGARA [7], Dossier	resezierbares, muskelinvasives Blasenkarzinom	neoadjuvant Cisplatin / Gemcitabin, adjuvant Beobachtung	neoadjuvant Cisplatin / Gemcitabin + Durvalumab, adjuvant Durvalumab	1063	27,5 vs 37,3 ⁶ 1,57 ⁷ p = 0,0006	46,1 vs n.e. 0,68 ⁶ p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,75 ⁶ p = 0,0106																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Durvalumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat die neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für die adjuvante Therapie wird differenziert nach dem PD-L1 Status. Das entspricht den Leitlinien. Dieser Standard hat sich während der Laufzeit der Zulassungsstudie durch die Zulassung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ geändert. Hinsichtlich des Anteils, wie viele Pat. nach einer radikalen Zystektomie eine PD-L1-Positivität gemessen an einem TPS $>1\%$ aufweisen, liegen wenige Daten vor. Eine aktuelle Fallserie konnte eine PD-L1-Positivität bei 102/310 untersuchten konsekutiven Zystektomiepatienten nachweisen [8], bei 60/310 Pat. war ein Test nicht möglich. Dabei sei darauf hingewiesen, dass Nivolumab nur Pat. mit einem signifikanten Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie ($\geq T2$) oder Pat. ohne neoadjuvante Chemotherapie (aufgrund von fehlender Cisplatineignung oder Ablehnung behandelt wurden) ($\geq T3$) empfohlen wird. Basierend auf aktuellen Studiendaten sind dies in der Gruppe der neoadjuvant mit Gemcitabin/Cisplatin behandelten Patienten etwa 50% der Pat. [9]. Folglich erhalten Pat. (auch bei nachgewiesener PD-L1-Positivität) keine Immuntherapie mit Nivolumab, wenn Sie im Zystektomiepräparat einen kleiner Tumorrest oder eine komplette Remission aufweisen.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC), die für eine Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind; neoadjuvante und adjuvante Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin: 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-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie NIAGARA zum Vergleich von Durvalumab versus Beobachtung. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Studie schloss alle Pat. mit dieser Indikation ein, unabhängig vom PD-L1-Status. Charakteristika der Studienpopulation sind: <u>PD-L1 Status</u> - TC $\geq$1% 53,8% - TC <1% 46,2% <u>Geschlecht</u> - Männer 81,8% - Frauen 18,2% Die finale Analyse erfolgte am 29. April 2024. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit Blasenkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Hinzunahme von Durvalumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Zum Zeitpunkt der Auswertung für das Dossier waren 25,5% der Pat. im Durvalumab- und 31,9% der Pat. im Kontroll-Arm verstorben.	
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben Die ereignisfreie Überlebenszeit war koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Parameter wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (die eine radikale Zystektomie unmöglich machte), bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung nach einer radikalen Zystektomie, bis zum voraussichtlichen Operationstermin (bei Patienten, die sich keiner radikalen Zystektomie unterzogen) oder bis zum Tod aus jeder Ursache. Die Hinzunahme von Durvalumab führte zu einer hoch signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens. Der Unterschied zeigte sich sowohl bei Pat. mit Expression von PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0,63; p=0,0008) als auch bei Pat. mit niedriger bzw. fehlender Expression PD-L1 $< 1\%$ (HR 0,74; p=0,0291).	<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben (EFS))</i> Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt einen kurativen Therapieansatz dar: neoadjuvante Therapie gefolgt von adjuvanter Therapie nach radikaler Zystektomie. Die fehlende Durchführbarkeit der geplanten Operation, eine nicht erfolgreiche Durchführung der Operation sowie das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter R0-Resektion bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz ist das Scheitern der potentiellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Studie NIAGARA wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt näherungsweise die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie NIAGARA, dem kombinierten Endpunkt ereignisfreies Überleben, erfasst wurden. Im Dossier für die Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer post hoc Auswertungen zum ereignisfreien Überleben dar, zu denen dieser zusätzlich auch die jeweiligen Gründe innerhalb der Komponenten darstellt. Dabei war das ereignisfreie Überleben definiert als die Zeit von der 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)

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		• 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.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant). In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein geringer Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) festgestellt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS erfasst. Hier zeigten sich in den Funktionsskalen und den Skalen zum globalen Gesundheitszustand keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	<u>Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der NIAGARA mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Für die Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich in der Gesamtpopulation jeweils

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesen Endpunkten liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich jeweils für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Für Männer zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hieraus ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage und für die Bewertung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend zeigt sich in der Endpunktkategorie Lebensqualität hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab in

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten in der Gesamtstudienpopulation etwas häufiger im Durvalumab- als im Kontrollarm auf: 69,4% vs 67,5%. Die Rate schwerer Nebenwirkungen, definiert als Serious Adverse Events, lag bei 61,5% vs 54,6%. Die Ergebnisse sind übersichtlich in Tabelle 3 auf der Basis der Primärpublikation dargestellt. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse</i>	<u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)</i> In der Studie NIAGARA traten bei 99,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 99,8 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf. <i>Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> Für die Endpunkte SUE und schwere UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE

Table 2. Adverse Events in the As-Treated Population.*

Adverse Event	Durvalumab (N = 530)	Comparison (N = 526)
	number of patients (percent)	
Adverse events of any cause		
Event of any grade	527 (99.4)	525 (99.8)
Event of grade 3 or 4†	368 (69.4)	355 (67.5)
Serious adverse event	326 (61.5)	287 (54.6)
Event leading to death	27 (5.1)	29 (5.5)
Event leading to discontinuation of trial treatment‡	112 (21.1)	80 (15.2)
Event leading to discontinuation of durvalumab	86 (16.2)	—
Event leading to discontinuation of chemotherapy	72 (13.6)	80 (15.2)
Event leading to cancellation of surgery	6 (1.1)	7 (1.3)
Event leading to a delay in surgery§	9 (1.7)	6 (1.1)
Treatment-related adverse events¶		
Event of any grade	502 (94.7)	487 (92.6)
Event of grade 3 or 4†	215 (40.6)	215 (40.9)
Serious adverse event	86 (16.2)	63 (12.0)
Event leading to death	3 (0.6)	3 (0.6)
Durvalumab-related event leading to discontinuation	42 (7.9)	—
Chemotherapy-related event leading to discontinuation	55 (10.4)	64 (12.2)

* The as-treated population included patients who received at least one dose of neoadjuvant treatment. Safety data are shown for the overall trial period, which included the time from the first dose of trial treatment and the earliest of 90 days after the last dose of trial treatment or surgery (in the durvalumab group); 90 days after the last neoadjuvant treatment, surgery, or last visit during the adjuvant phase (in the comparison group); the date of the first dose of subsequent anticancer therapy (in both groups); or the date of data cutoff (in both groups). Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.

† The severity of adverse events was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0. For patients with multiple episodes of the same adverse event, only the episode with the highest grade is included.

‡ Trial treatment is defined as durvalumab and gemcitabine–cisplatin and does not include surgery.

§ Delayed surgery was defined as surgery that occurred more than 56 days after the last dose of trial treatment during the neoadjuvant period.

¶ Data are for adverse events considered by the investigator to be related to the trial treatment. Adverse events with missing data were considered to be related to the trial treatment.

|| Treatment-related adverse events leading to death were cardiorespiratory arrest, myocardial infarction, and pulmonary embolism in one patient each in the durvalumab group and cardiorespiratory arrest and pneumonitis in one patient each in the comparison group. The cause of death was unknown in one patient in the comparison group.

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine geeigneten Daten vor. In der Studie NIAGARA wird im Interventionsarm über die

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach den Angaben des Dossiers lag die Rate von Therapieabbrüchen unter Durvalumab deutlich höher als im Kontrollarm mit 20,9 vs 15,2 %.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Auf der Seite der positiven Effekte wird das ‚Scheitern des kurativen Therapieansatzes‘ gewertet. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde nicht bewertet. Die Gründe sind nicht nachvollziehbar. Insbesondere bleibt unklar, auf welcher Basis das IQWiG die Folgetherapien als adäquat bzw. inadäquat im Hinblick auf die Versorgungssituation in Deutschland bewertet hat. Die Entscheidung zur Folgetherapie bei Rezidiv richtet sich an individuellen Risikomerkmalen und dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten. Die Rezidivtherapie ist damit patientenindividuell und variiert enorm (reicht von lokalen bis zu medikamentösen Therapien). Die Rezidivtherapie in einer prospektiven Adjuvantstudie ist damit nicht standardisierbar und kein Bestandteil einer prospektiven adjuvanten Studie. Vielmehr erfolgt diese im Rahmen der Regelversorgung, womit eine breite und reelle Versorgung abgebildet wird. Dies ist eine Stärke der Studie, da sie den Standard abbildet und damit den Effekt der perioperativen Therapie im Kontext der Standardversorgung beurteilbar macht. Als negative Effekte werden zwei Analysen aus dem Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Rollenfunktion und zur sozialen Funktion bei Frauen gewertet. Diese	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Subgruppenanalysen sind allerdings angesichts der relativ kleinen Population von Frauen speziell in der Studie NIAGARA sehr zurückhaltend zu bewerten und bestenfalls als explorativ zu betrachten.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Durvalumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [10]. ESMO-MCBS v1.1 für Durvalumab: A	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Durvalumab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Bei Pat. mit muskelinvasivem Blasenkarzinom nach radikaler Resektion ist das Rezidivrisiko hoch. Es wird statistisch signifikant durch eine neoadjuvante Chemotherapie und bei Pat. nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Nachweis eines signifikanten Tumorrests und nachgewiesener PD-L1-Positivität durch eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab gesenkt. Zudem profitieren PD-L1 positive Pat. ohne vorherige Chemotherapie, die aber nicht Gegenstand dieser Betrachtung sind. In den letzten Jahren wurde bei verschiedenen soliden Tumoren, die auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ansprechen, eine weitere Verbesserung der Überlebensraten durch frühzeitigen, systemischen Einsatz gezeigt. Dies trifft z. B. auf Pat. mit Melanom und auf Pat. mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom zu, und wurde jetzt in NIAGARA auch für Pat. mit muskelinvasivem Blasenkarzinom gezeigt. Das perioperative Behandlungskonzept mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Durvalumab neoadjuvant in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin, gefolgt von Cystektomie, und adjuvant von Durvalumab führte zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten. <u>Studiendesign und Ergebnisse</u> Das Studiendesign in der neoadjuvanten Situation mit dem Vergleich gegenüber einer Chemotherapie mit Cisplatin / Gemcitabin entspricht den aktuellen deutschen Empfehlungen und der Versorgung. Das Studienergebnis ist schlüssig. Die Erweiterung der neoadjuvanten Therapie mit Durvalumab führte zu einer signifikanten Erhöhung der Rate pathohistologisch kompletter Remission und konsequent auch zu einer Senkung der Rezidivrate sowie einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Beobachtungsarm in der Kontrolle entspricht nicht mehr vollständig dem aktuellen Standard. Bei Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ist Nivolumab seit März 2022 durch die EMA zugelassen und wird in Deutschland eingesetzt. Entsprechend ist es möglich, dass der relative Mehrgewinn von Durvalumab in der perioperativen Therapie in Deutschland bei diesen PD-L1-positiven Pat. geringer ausfallen könnte. Allerdings muss betont werden, dass sich nur Patienten für Nivolumab eignen, die nach neoadjuvanter Chemotherapie noch einen signifikanten vitalen Tumor im Tumorsektat aufweisen (mindestens T2). Patienten mit kleinerer Tumorausdehnung (kleiner T2) werden entsprechend dem Studiendesign und der Leitlinie in die Nachsorge überführt. Damit stellt die Nivolumab-Adjuvanz nur für eine Subgruppe der PD-L1 positiven Patienten ein mögliches Konzept dar. Die Größe dieser Gruppe ist aus den aktuell zur Verfügung stehenden Analysen nicht genau zu beziffern.	

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <th data-bbox="297 539 479 603">9.13</th><th data-bbox="479 539 1155 603">Evidenzbasierte Empfehlung</th><th data-bbox="1155 539 1393 603">neu 2025</th></tr> <tr> <td data-bbox="297 603 479 975"> Empfehlungsgrad A </td><td colspan="2" data-bbox="479 603 1393 975"> Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq$ 1% (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind. </td></tr> <tr> <td data-bbox="297 975 479 1102"> Level of Evidence 1- </td><td colspan="2" data-bbox="479 975 1393 1102"> [921] </td></tr> <tr> <td data-bbox="297 1102 479 1150"></td><td colspan="2" data-bbox="479 1102 1393 1150"> Starker Konsens </td></tr> </table>	9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025	Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq$ 1% (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.		Level of Evidence 1-	[921]			Starker Konsens		
9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025												
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq$ 1% (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.													
Level of Evidence 1-	[921]													
	Starker Konsens													

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Nebenwirkungen</u> Die Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse gibt keine neuen Sicherheitshinweise. Grundsätzlich gelten die Regeln einer systematischen Beachtung der häufigen Nebenwirkungen mit der Chance der frühzeitigen Intervention. <u>Subgruppen-Analysen</u> Viele Diskussionen der letzten Jahre haben sich auf den Stellenwert der PD-L1-Expression konzentriert. Dieser Marker ist einer der Parameter für Ansprechen geworden, die Methodik in den verschiedenen Zulassungsstudien ist allerdings unterschiedlich. Aus klinischer Sicht relevant ist insbesondere, dass es kein binärer Marker mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität ist. Entsprechend ist es aus klinischer Sicht sinnvoll, dass sich die Zulassung von Durvalumab auf die gesamte Entität der Pat. mit resezierbarem, muskelinvasivem Blasenkarzinom bezieht. Im IQWiG-Bericht werden darüber hinaus zwei Parameter der globalen Lebensqualität bei Frauen (soziale Funktion, Rollenfunktion) als relevante Bewertungsparameter identifiziert. Das ist schwer nachvollziehbar, nachdem diese beiden Parameter in bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung weder bei Immuncheckpoint-Inhibitoren im Allgemeinen noch bei Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim muskelinvasivem Blasenkarzinom eine Rolle gespielt haben. Im IQWiG-Bericht sind keine Erklärungsmodelle für diese Bewertung erkennbar. Vermutlich handelt es sich um zufällige Ergebnisse aufgrund der relativ kleinen Zahl von Frauen in dieser Studie. Er lag unter 20% und damit auch niedriger als in fast allen anderen Studien zum muskelinvasiven Blasenkarzinom.	<u>Lebensqualität</u> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der NIAGARA mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Für die Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich in der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei diesen Endpunkten liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ vor. Dabei zeigt sich jeweils für Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Für Männer zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hieraus ergeben sich keine belastbaren Schlussfolgerungen für die Gesamtaussage und für

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Durvalumab ist neuer Standard in der perioperativen Therapie bei Pat. mit resezierbarem, muskelinvasivem Blasenkarzinom. Zukünftige Konzepte können auch auf die Vermeidung der Zystektomie bei Pat. mit sehr gutem Ansprechen zielen.	die Bewertung wird das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen. Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. <u>Gesamtbewertung</u> Die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von Durvalumab nach radikaler Zystektomie basiert auf den Ergebnissen der Studie NIAGARA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach radikaler Zystektomie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant).

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet. Aus den Angaben zu den Folgetherapien in der Studie NIAGARA geht hervor, dass nur ein geringer Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erfolgt war. Für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms, die für eine platinbasierte Therapie geeignet sind, stellt Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab eine hochwirksame Behandlungsoption und den aktuellen Therapiestandard dar. Vor dem Hintergrund, dass die entsprechende Zulassung von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab erst nach dem 1. Datenschnitt der Studie NIAGARA erfolgt war, ist der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab als Folgetherapie grundsätzlich nachvollziehbar. Dennoch ist festzustellen, dass die Folgetherapien in der Studie NIAGARA den

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aktuellen Versorgungsstandard somit nur unzureichend abbilden. Hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, dargestellt als Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben (EFS), wird ein Vorteil von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein essentielles Therapieziel dar. Zudem zeigt sich ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC). Aus den Ergebnissen zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und PGIS), dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) lässt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden UE und schweren UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungs-gruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine geeigneten Daten vor. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich ein relevanter Vorteil im Gesamtüberleben sowie ein geringer Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes. Zudem liegt ein Vorteil beim Gesundheitszustand (erhoben mittels PGIC) vor. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) ableiten. Im Ergebnis wird für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant), ein geringer

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzen gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, März 2025. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2024. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
4. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 23:4602-4608, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.07.757](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757)
5. Bajorin DF, Witjes AJ, Gschwend JE et al.: Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 384:2102-2114, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2034442](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442)
6. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE et al.: Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. J Clin Oncol 43:15-21, 2025. DOI: [DOI: 10.1200/JCO.24.00340](https://doi.org/10.1200/JCO.24.00340)
7. Powles T, Catto JWF, Galsky MD et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med, 2024. 391(19): p. 1773-1786. DOI: [10.1056/NEJMoa2408154](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2408154)
8. Revesz J, Posfai B, Pajor L et al.: Correlation between fibroblast growth factor receptor mutation, programmed death ligand-1 expression and survival in urinary bladder cancer based on real-world data. Pathol Oncol res 29:1611077, 2023. DOI: [10.3389/pore.2023.1611077](https://doi.org/10.3389/pore.2023.1611077)
9. Pfister C, Gravis G, Fléchon A et al.: Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. J Clin Oncol 40:2013-2022, 2022. DOI: [10.1200/JCO.21.02051](https://doi.org/10.1200/JCO.21.02051)
10. [ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Durvalumab (D-1227)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2025
von 11:28 Uhr bis 12:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr Dr. Schefzyk

Frau Dr. Thilo

Frau Hülsmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Grünwald

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Gimmy

Frau Kadow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Herr Grötzinger

Frau Popfinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Dr. Felder

Frau Yah

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:28 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur dritten Anhörung in Sachen Durvalumab aus der Bündelung. Wir sprechen jetzt über das neue Anwendungsgebiet resezierbares muskelinvasives Blasenkarzinom, neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung nach radikaler Zystektomie.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf fußende Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen dazu von AstraZeneca als pharmazeutischem Unternehmer erhalten. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben: Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb und MSD Sharp & Dohme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch hier ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr Dr. Schefzyk, Frau Dr. Thilo und Frau Hülsmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Frau Professor Dr. von Amsberg und Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Grünwald und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Gimmy und Frau Kadow, für Bristol-Myers Squibb Herr Grötzinger und Frau Popfinger, für Astellas Pharma Herr Dr. Felder und Frau Yah sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Ich habe wieder das Vergnügen. Herzlichen Dank noch einmal und von unserer Seite an alle, die jetzt neu dazu gestoßen sind, guten Tag. Wie Sie angemerkt haben, Herr Professor Hecken, das Team an meiner Seite ist jetzt verändert, weil wir hier in einer anderen Indikation als dem Lungenkarzinom sind. Ich habe Herrn Dr. Schefzyk und Frau Dr. Thilo aus dem Bereich Medizin mitgebracht, und Frau Hülsmann und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Bevor wir zu den spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung kommen, das sind in dieser Indikation einige, möchte ich gerne auf die Therapiesituation als solche eingehen. Wir sprechen in dieser Anhörung über Durvalumab in der perioperativen Behandlung des resezierbaren, muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms, kurz MIBC. Das MIBC stellt eine besondere therapeutische Situation dar; denn wir sprechen über ein kuratives Setting. Hier liegt ein sehr hoher medizinischer Bedarf vor.

Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie stellt nun den ersten, neu zugelassenen, perioperativen Therapieansatz dar, der zudem bereits in Leitlinien als klare Therapieempfehlung aufgenommen ist. Basis dieser Empfehlungen sind die bedeutenden Ergebnisse der Zulassungsstudie NIAGARA, in der erstmals ein signifikanter und klinisch relevanter Gesamtüberlebensvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,75 gezeigt werden konnte. Zudem führt das perioperative Regime mit Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,68.

Die ESMO bewertet die Studiendaten zu NIAGARA mit dem höchsten Bewertungsgrad auf der Magnitude of Clinical Benefit Scale, was einer substanziellen Verbesserung in einer kurativen Therapiesituation entspricht. Um die Bedeutung dieser Ergebnisse einzuordnen, würde ich gerne das Therapiesetting genauer beschreiben: Die Patienten und Patientinnen mit muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen werden einer radikalen Zystektomie unterzogen. Das

bedeutet, dass die Harnblase sowie die anliegenden Strukturen herausoperiert werden. Diese Operation wird mit kurativer Intention durchgeführt. Die Patienten und Patientinnen haben eine Chance auf Heilung. Die radikale Zystektomie ist jedoch für die Patienten und Patientinnen ein stark belastender Eingriff, der mit vielen Morbiditäten und nachhaltigen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht.

Trotz der kurativen Operation besteht weiterhin ein hohes Rezidivrisiko, das mit Tumorstadium und dem Resektionsergebnis steigt und folgend auch das Gesamtüberleben in dieser Indikation beeinflusst. Bei 40 bis 50 Prozent der Patienten und Patientinnen treten dann die Rezidive auf. Das Rezidiv bedeutet automatisch einen Übergang in das metastasierte Blasenkarzinom und damit in ein rein palliatives Therapiesetting. Das relative Fünfjahresüberleben beträgt in der metastasierten Situation lediglich 13 Prozent.

Ich komme im Folgenden auf drei spezifische Aspekte der Nutzenbewertung zu sprechen, als erstes zur Einordnung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, dann möchte ich gerne auf die Subgruppeneffekte der Lebensqualität und als drittes auf das Nebenwirkungsprofil eingehen und die von uns neu vorgelegten Daten detaillierter beschreiben.

Als erstes zum Gesamtüberleben: Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Das IQWiG stellt die Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse infrage, da die eingesetzten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Versorgungsstandard abbilden. Insbesondere wird der geringe Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab-Vedotin als erste Folgetherapie im Anschluss an das NIAGARA-Regime kritisiert. Hierzu möchte ich Ihnen zwei Daten mitgeben: Die Zulassung für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab-Vedotin wurde Ende August 2024 erteilt. Der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt der NIAGARA-Studie erfolgte Ende April 2024 und damit deutlich vor der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab-Vedotin.

Es besteht somit ein zeitlicher Konflikt, der unmöglich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aufzulösen ist. Ich möchte noch einmal betonen, dass die Kombination von Pembrolizumab mit Enfortumab-Vedotin zu keinem Zeitpunkt während der NIAGARA-Studie Versorgungsstandard war. Den positiven Umstand der Therapiedynamik und die zukünftigen therapeutischen Fortschritte kann man in den klinischen Studien naturgemäß nicht abbilden. Eine Folgebehandlung mit Pembrolizumab/Enfortumab-Vedotin war nur über eine Teilnahme an der Studie-EV302 möglich gewesen. Da in dieser Studie die Immunonkologika explizit als Vortherapie ausgeschlossen waren, wäre diese Option wiederum nur für die ausgewählten Patienten und Patientinnen im Kontrollarm infrage gekommen, sofern diese die notwendigen Einschlusskriterien erfüllt hätten.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass die in der NIAGARA-Studie dargestellten Folgetherapien den im Studienzeitraum gültigen Leitlinien und Therapiestandards entsprechen und für die deutsche Versorgungslandschaft repräsentativ waren. Die Folgetherapien waren in ihrer Frequenz und vor dem Hintergrund der jeweiligen Studienintervention ausbalanciert, sodass ein verzerrender Einfluss auf den relativen Effekt zum Gesamtüberleben ausgeschlossen werden kann.

In der Gesamtschau ist das Ergebnis zum Gesamtüberleben aus unserer Sicht vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Ich möchte noch einmal betonen, dass mit der NIAGARA-Studie erstmalig für diese besondere Therapiesituation des MIBC ein signifikanter und klinisch relevanter Gesamtüberlebensvorteil gezeigt wurde, der insgesamt mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten ist.

Ich komme zum zweiten spezifischen Aspekt der Nutzenbewertung, zu den Subgruppeneffekten in der Lebensqualität: Hier leitet das IQWiG in seinem Bericht für die patientenberichteten Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion aufgrund der Effektmodifikation einen statistisch signifikanten Nachteil für Durvalumab ab, und zwar nur

für die Subgruppe der Frauen. Wichtig ist, der Frauenanteil in der NIAGARA-Studie war mit nur 18 Prozent gering und ist zudem repräsentativ für die Zielpopulation in diesem Anwendungsgebiet.

Nach unserer Bewertung liegt keine klinische Rationale für einen geschlechterspezifischen Effekt auf die Lebensqualität unter Durvalumab vor. Darüber hinaus zeigt sich weder in anderen Endpunkten der NIAGARA-Studie noch in Durvalumab-Studien anderer Indikationen ein vergleichbarer geschlechtsspezifischer Effekt. Die Subgruppenunterschiede in diesen beiden Skalen Rollen und soziale Funktionen sind somit aus unserer Sicht nicht fazitrelevant. Insbesondere dürfen diese vor allem nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation führen, in der unter Berücksichtigung des kurativen Ansatzes der Therapie eine Verbesserung im EFS und OS mit jeweils beträchtlichem Ausmaß gezeigt wurde.

Ich komme zu meinem dritten Punkt, dem Nebenwirkungsprofil: Mit der Stellungnahme hat AstraZeneca neue Analysen zur Sicherheit vorgelegt, die nun der IQWiG-Methodik entsprechen und eine vollumfängliche Interpretation der Verträglichkeit ermöglichen. Diese neu vorgelegten Daten bestätigen das von Durvalumab bekannte therapeutisch gut handhabbare Sicherheitsprofil. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Lediglich für die Gesamtraten der schweren und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Durvalumab, die jedoch ausschließlich auf die bekannten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zurückzuführen sind. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind aus der langjährigen Anwendung von Durvalumab bereits bekannt und gut handhabbar. Auch das haben wir in den zwei vorangegangenen Anhörungen bereits besprochen.

Weiterhin ist aus den Daten ersichtlich, dass auf einzelne Group Terms bzw. Preferred Terms bezogen nur wenige Patienten und Patientinnen in der NIAGARA-Studie ein schweres oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse erfahren haben. Die Frequenzen liegen hier im unteren einstelligen Bereich.

Die vorgelegten neuen Sicherheitsanalysen sind vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen und stellen aus unserer Sicht den beträchtlichen Zusatznutzen auf der Basis der klinisch relevanten Wirksamkeitsvorteile unter Durvalumab nicht infrage.

Zum Schluss möchte ich noch einmal betonen: Das Gesamtüberleben in der vorliegenden Therapiesituation ist grundlegend ein klinisch bedeutsamer und therapieentscheidender Endpunkt. Ebenso ist der Endpunkt für die Patienten und Patientinnen von höchster Relevanz, insbesondere von dem Hintergrund der schlechten Krankheitsprognose. Die NIAGARA-Studie ist die erste Studie im MIBC, mit der eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte. Durch die Therapie mit Durvalumab konnte für mehr Patienten und Patientinnen die Chance auf Kuration aufrechterhalten werden. Eine Herabstufung dieser Vorteile durch Subgruppenergebnisse in der Lebensqualität ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht.

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie das Behandlungsergebnis bei gleichzeitig vergleichbarer Lebensqualität und gut handhabbarer Verträglichkeit. Durvalumab deckt somit den medizinischen Bedarf und ist eine bedeutsame therapeutische Option für Patienten und Patientinnen mit MIBC. In der Gesamtschau der Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben und unter Berücksichtigung der Sicherheitsdaten ergibt sich aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herzlichen Dank an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir wieder für Fragen und die Diskussionen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. – Ich möchte mit dem ersten Punkt beginnen, den Sie adressiert haben. Das ist die Problematik der Folgetherapien. Frage an die Kliniker: Sie weisen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass für

Sie unklar sei, auf welcher Basis das IQWiG Folgetherapien als adäquat bzw. inadäquat im Hinblick auf die hiesige Versorgungssituation bewertet habe. Sie schreiben, dass sich die Rezidivtherapie nach individuellen Risikomerkmalen und dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten richte und die Studie daher aus Ihrer Sicht die Breite und reelle und reale Versorgungssituation in der Bundesrepublik abbilde. Vor diesem Hintergrund wären wir dankbar, wenn Sie uns vertieft erläutern könnten, welche Therapieoptionen im klinischen Alltag in der ersten Folgetherapie eine Rolle spielen und nach welchen Kriterien die Therapieentscheidung erfolgt, weil das ein wesentlicher Punkt für die Bewertung ist. Herr Professor Wörmann, Sie haben als erster die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne mit dem Allgemeinen, warum wir uns relativ kritisch geäußert haben. Enfortumab-Vedotin in der Kombination mit der Immuntherapie hat auf dem damaligen Vortrag beim ASCO Standing Ovations bekommen, weil alle so begeistert waren, dass sich die Prognose der Patienten mit metastasierter Erkrankung fast dramatisch verbessert hatte. Dann hat es über die nächsten sechs bis zwölf Monate Einzelvereinbarungen mit dem Medizinischen Dienst gegeben, wann und unter welchen Umständen mit standardisierten Anträgen diese Therapien den Patienten zur Verfügung gestellt werden.

Das im Rahmen einer solchen Nutzbewertung zu standardisieren, finden wir schwierig. Das ist selbst in Deutschland zu der Zeit und in dieser Zeit ein ganz heterogenes Bild gewesen, speziell unter formalem Gesichtspunkt, aber auch unter den Bedingungen der Zulassungen. Deshalb haben wir relativ sensibel reagiert, wenn das als neuer Standard für alle Präparate, die wir haben, eingeführt wird. Wenn wir eine sich sehr schnell entwickelnde Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie in der fortgeschrittenen Situation haben, haben wir Schwierigkeiten, das in irgendeiner Weise zu standardisieren. Wir halten das grundsätzlich für sinnvoll, aber ich glaube, das ginge nur Real World Evidence mit einer Verlaufszeit von mindestens fünf Jahren, um das wirklich beurteilen zu können. Deshalb haben wir ein wenig rigoros reagiert.

Frau von Amsberg und Herr Grimm dürfen jetzt in die Details gehen, aber das war die Grundüberlegung, die wir dabei hatten, auch weil wir in den letzten anderthalb Jahren durch diese Diskussion so geprägt waren, weil wir dachten, wir müssen das so machen. Wir waren auch sehr dankbar, dass uns das Kompetenzzentrum unterstützt hat, aber von einem Standard konnten wir nicht reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGU): Ich kann Herrn Wörmann nur beipflichten. Ich glaube, dass, was am Anfang gesagt wurde, ist, dass wir mit unseren Patienten in einer kurativen Situation sind. Das heißt, wir wollen nicht wie in einer Palliativtherapie, was das Gesamtüberleben angeht, zwingend die Folgetherapien als Voraussetzung sehen. Das ist, denke ich, etwas, was in der Bewertung unter den Tisch fällt, weil das Hauptbestreben ist, unsere Patientinnen und Patienten zu heilen. Das spiegelt sich im ereignisfreien Überleben wider, weil wir da den Vorteil haben. Keiner möchte ein Rezidiv bekommen. Das ist das Wesen der Erkrankung. Es ist schade, dass dem hier für mein Empfinden so wenig Rechnung getragen worden ist, weil wir nicht bis in die Palliation, sondern das vorher irgendwie unter Kontrolle bringen wollen.

Man muss sagen, im nächsten Schritt sind die Palliativtherapien ein wichtiger Aspekt. Allerdings muss man sagen, auch da wissen wir im Moment noch nicht, wie das nach perioperativen Konzepten, wo bereits Immuntherapeutika verankert sind, dann in der Erstlinie zu werten ist, ob wir ohne Weiteres sagen können, dann darf eine erneute Checkpoint-Inhibitor-Kombination folgen oder nicht, sodass das insgesamt ein extrem heterogenes Feld ist, in dem es aus meiner Sicht keine Studien gibt, die das im Detail aktuell beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Professor Grünwald, Herr Professor Grimm und Frau Nink vom IQWiG haben sich gemeldet. Herr Grünwald, bitte.

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Ich wollte hier einhaken, weil ich denke, die Problematik in der Folgetherapie ist so, dass wir keine Standards haben. Die Folgetherapie ist patientenindividuell und reicht von einer vielleicht nochmaligen Operation über eine Strahlentherapie bis hin zu einer medikamentösen Therapie. Es gibt nicht den Standard, sondern es gibt verschiedene Möglichkeiten in der Behandlung, die man schlicht und ergreifend nicht standardisieren kann. Das ist, glaube ich, der Punkt, den ich sehe, der sehr problematisch ist, wenn man das einfordert, weil nicht jeder der Kandidaten oder derjenigen, die progredient sind und rezidivieren, eine weitere Systemtherapie benötigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grünwald. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): In Ergänzung dazu: Wir haben mit Herrn Niegisch aus Düsseldorf zusammen eine Analyse gemacht, was mit Patienten passiert, die im metastasierten Setting sind, und haben festgestellt, dass ein großer Teil keine Therapie mehr bekommt. Patienten nach neoadjuvanter Therapie oder Patienten, die eine relativ intensive Chemotherapie gehabt haben, die mit einem Urothelkarzinom in den Progress kommen, sind häufig nicht mehr therapiefähig. Das ändert nichts daran, dass grundsätzlich der Standard im metastasierten Setting Enfortumab-Vedotin in der Firstline ist. Das haben wir hier auch an anderer Stelle diskutiert. Davon wollen wir, glaube ich, auch nicht abrücken.

Trotzdem ist es hier eine besondere Situation nach einer kurativ intendierten Chemotherapie. Es kommt darauf an, ob die früh rezidivieren, spät rezidivieren. Letztlich ist es doch am Ende eine individuelle Entscheidung, um die es hier geht. Hinzu kommt: Wenn wir alle, die wir hier sind, EV/Pembro als Standard ansehen, dauert es in der Regel eine Zeit, bis es deutschlandweit – Sie fragen immer nach der Versorgungsrealität – adaptiert ist.

Ich habe vor Kurzem von einem der Vertreter eine Zahl gehört, die mit den Zahlen, die sie absetzen, immer unzufrieden sind. Es ist gesagt worden, dass etwa 40 Prozent der Patienten im Firstline-Setting EV/Pembro bekommen. Das lässt noch außen vor, dass wir hier Patienten haben, die vorher eine Chemotherapie hatten. Wenn die ein frühes Rezidiv haben und rasch in den Progress kommen, werden viele sicherlich nicht mehr therapiefähig sein; denn wir reden hier von überwiegend sehr alten, multimorbiden Patienten. Das ist nun einmal das Kollektiv der Urothelkarzinom-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grimm. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich wollte auch etwas zu dem Thema Folgetherapien nachfragen bzw. das ein wenig einordnen, was unsere Bewertung betrifft. Vielleicht nur kurz zu der Anmerkung von Frau von Amsberg: Wir haben diesen Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der Bewertung herangezogen. Das ist auch der Endpunkt, auf den wir nachher maßgeblich unsere Zusatznutzenableitung gestützt haben.

Was die Folgetherapien betrifft: Warum beschäftigen wir uns so intensiv damit? Es ist so, dass die Folgetherapien unmittelbare Auswirkungen auf alle Endpunkte haben, die über das Behandlungsende hinaus beobachtet werden, insbesondere auf das Gesamtüberleben. Es geht nicht darum zu sagen, das hätte in der Studie anders gemacht werden müssen. Wie wir alle festgestellt haben, ist die Studie 2018 gestartet, Enfortumab-Vedotin in der Kombination mit Pembrolizumab war, ich habe es aus der Anhörung mitgenommen, seit Oktober 2023 oder erst 2024 verfügbar. Für diese Studiensituation stand das erst einmal so nicht zur Verfügung.

Aber es geht uns letztlich darum, dass wir jetzt Aussagen für die Versorgungssituation heute treffen müssen. Ich habe das so verstanden, dass im Prinzip Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab, wie es in verschiedenen Anhörungen schon diskutiert wurde, zu der

Bewertung selbst auch von Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab, dass das die Erstlinientherapie im metastasierten Stadium ist und die erste wäre hier die erste Folgetherapie, wenn eine systemische Therapie angezeigt ist. Wir würden auch nicht davon ausgehen, dass alle Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie benötigen.

Wir sehen, dass ungefähr 45 Prozent der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 58 Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, bei denen der kurative Therapieansatz gescheitert war, eine Folgetherapie bekommen haben. Die Frage ist: Führt Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab dazu, dass heute mehr Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie in der Erstlinie des metastasierten Stadiums bekommen? Es ist angedeutet worden: Was bedeutet das für die Patienten im Interventionsarm? Wir haben die Situation, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bereits einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben, die im Vergleichsarm aber nicht. Es ist letztlich so, dass hier ungefähr nur ein Viertel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in der ersten Folgetherapie einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen hat. – Das sind meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer möchte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Grünwald und Frau von Amsberg haben sich gemeldet. Herr Grünwald, bitte.

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Ich kann Ihre Frage verstehen. Inwieweit übertragen sich die Ergebnisse der Studie in einen Alltag, der ein anderer ist? Aber ich glaube, der Punkt ist der, mit EVP können Sie Patienten nicht heilen. Das ist und bleibt eine Palliativtherapie. Auch wenn Sie diesen Zuwachs in dem medianen Gesamtüberleben, den wir gesehen haben, irgendwie hier einbudgetieren, ich glaube, am Ende ist es so, dass die Patienten trotzdem an der Erkrankung sterben. Hier in der Konstellation geht es darum, Kuration zu erreichen. Ich denke, in dem Moment, in dem der Tumor wieder auftritt, hat das Therapieprinzip, das danach folgt, versagt. Natürlich hat das irgendwo Einfluss, aber ich glaube nicht, dass das so stark verfälscht, dass man das Ganze infrage stellen muss. Wir haben klinischerseits ähnliche Fragen, die man nicht klar beantworten kann. Aber ich würde die Verzerrung nicht so stark gewichten, ehrlich gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grünwald. – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGU): Ich würde in dem Kontext, um Ihre Frage zu beantworten, ob das irgendetwas verändert hat, diese Studie von Günter Niegisch und Marc-Oliver Grimm aufgreifen wollen. Das war über die Krankenkassen abgefragt und hat gezeigt, dass die Hälfte der Patienten, sprich: jeder zweite Patient in Deutschland, der eine Systemtherapie in der Erstlinie braucht, diese nicht bekommt – aus welchen Gründen auch immer.

Das liegt sicher zum Teil daran, dass die Patienten älter sind, dass sie häufig frail und damit nur eingeschränkt Kombinationstherapie-geeignet sind. Patienten, die eine perioperative Behandlung bekommen, Neoadjuvant ist Standard in Deutschland, haben möglicherweise in einem höheren Maße eine gewisse Uebelastung durch die Therapie, sodass das schwer einschätzbar ist. Mir wären keine Daten bewusst, ob die Zahl der in der Erstlinie behandelten Patienten durch die Einführung von Enfortumab-Vedotin und Pembrolizumab signifikant nach oben gegangen ist.

Man muss sagen, für manche Versorger in der Peripherie bringt diese Kombination Herausforderungen mit sich, weil das Nebenwirkungsmanagement und die lange Therapiedauer für die nicht an Zentren in Behandlung befindlichen Patienten durchaus eine Herausforderung sein können. Meines Wissens gibt es immer noch etliche Patienten, die nicht mit EVP starten können. Aber das kann ich leider nicht mit Zahlen belegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor von Amsberg. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es mangelt schlichtweg an Versorgungsdaten. Wir wissen nicht genau, wie die Verteilung ist. Das ist, glaube ich, das Problem. Man muss grundsätzlich

unterscheiden. Sie haben gesagt, das ist unsere Standard-Firstlinetherapie. Überwiegend reden wir von Patienten, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden. Wenn jemand eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie bzw. mit oder ohne Durva bekommt und er hat ein frühes Rezidiv, ist er von der Systemtherapie her eigentlich in der Zweitlinie. Der würde zwar wahrscheinlich auch EV/Pembro bekommen, aber das ist aus meiner Sicht die Minderheit der Patienten. Ich glaube, die Diskussion macht deutlich: Wir wissen nicht, was momentan in der Breite gegeben wird, was die Versorgungsrealität ist. Umso mehr hat es uns als Fachgesellschaften verwundert, dass Sie diesen Endpunkt einfach so wegwischen und sagen, das ist nicht die Versorgungsrealität. Sie haben auch keine Daten dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur kurz ergänzend zu dem, was Frau Professor von Amsberg sagte: Enfortumab-Vedotin ist keine einfache Therapie. Es braucht eine ophthalmologische Betreuung vor und während der Therapie. Die Rate sensorischer Neuropathien ist hoch. Deshalb sind wir so zurückhaltend zu sagen, das ist eine Therapie light, die jeder schnell bekommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grünwald, ich sehe, Sie haben die Hand noch oben. Das ist die alte, oder ist die neu?

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Die habe ich neu dazu geschummelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Grünwald. Danach kommt Frau Nink zur Gesamtbetrachtung.

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Ich wollte noch anmerken: Man kann sich darauf konzentrieren, was wäre, wenn in der ersten Linie dieses oder jenes eingesetzt würde? Wie wird sich das verändern? Aber de facto ist es so, wenn Sie perioperativ, also weiter nach vorne rücken, verändern Sie den Therapiealgorithmus, weil vielleicht einige Patienten und Patientinnen nicht noch einmal behandelt werden wollen oder können. In dem Moment, in dem Sie ein neues Therapieregime einführen, ist es sehr schwer auf einen strikten Ablauf in der Sequenztherapie von perioperativer in die Erstlinientherapie zu insistieren.

Ich glaube, das ist auch nicht das, was im Alltag passiert. Ich denke, das muss man wissen. Wenn man sich die Ereignisraten anschaut, trotz der kurativen Therapie haben Sie so viele Patientinnen und Patienten, die in den ersten drei Jahren ein Rezidiv erleiden. Das heißt, dass ich bei dieser hohen Ereignisrate bei dem Wiederaufkehren des Tumors die Rolle der Erstlinientherapie nicht sehe. In dem Moment, in dem es lokalisiert und ein hohes Risiko da ist, ist es wichtig, dass man eine adäquate Therapie auf die Straße bringt, um den Mehrwert wirklich zu erreichen, das Rezidiv zu verhindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grünwald. – Frau Nink, ist Ihre Anmerkung hinreichend kommentiert und beantwortet, oder haben sie weitere Anmerkungen?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Ich glaube, viel weiter kommen wir an der Stelle nicht. Aber ich bin trotzdem dankbar für die Rückmeldung. Ich verstehe auch, dass Enfortumab-Vedotin plus Pembro hier schon die primäre Substanz wäre, aber dass unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten therapiefähig sind. Was den Unterschied ausmacht, ist, dass die Patienten im Vergleichsarm im Unterschied zur Interventionsgruppe noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben. Vielen Dank für Ihre Erläuterungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Müller von der KBV und Frau Groß vom GKV-SV haben sich gemeldet. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte einen anderen Punkt als die Folgetherapie ansprechen. Ich denke, das ist sehr extensiv diskutiert worden. Ich weiß nicht, Frau Groß, wollten Sie etwas zu den Folgetherapien fragen? Dann lasse ich Sie vor.

Frau Groß: Vielen Dank. Ja, ich habe tatsächlich eine Frage, die mit der Folgetherapie zu tun hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Groß.

Frau Groß: Es geht darum, welchen Einfluss der Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs im Hinblick auf die Folgetherapie hat. Die Einschlusskriterien für die Studie zu Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab haben Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen das Rezidiv erst nach mehr als zwölf Monaten nach Abschluss der Primärtherapie aufgetreten ist. Ist das etwas, was in der Praxis auch so gehandhabt wird? Spielt das auch eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGU): Ja, in der Regel schon. In den ersten sechs Monaten ist es ganz strikt, würde ich sagen. Da sprechen wir immer von der Zweitlinie. Im Monat sechs bis zwölf bleibt es, je nachdem, wie die Vortherapie gelaufen ist und das Therapieansprechen war, gelegentlich eine individuellere Entscheidung. Aber in der Regel sagt man zwölf Monate entsprechend der Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor von Amsberg. – Frau Specht, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

Frau Specht (AstraZeneca): Ja, wir würden gerne die Zahlen zu Folgetherapien einordnen, weil die Zahlen, die wir vorgelegt haben, nicht ganz mit dem übereinstimmen, was seitens des IQWiG kam. Wir möchten klarstellen, wie viele Patienten im Kontrollarm und wie viele Patienten im Interventionsarm mit Immunonkologika behandelt wurden. Dafür möchte ich an Frau Dr. Thilo übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Thilo (AstraZeneca): Wir haben bezogen auf die Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben und für eine Folgetherapie geeignet waren, Zahlen vorliegen, dass die Patienten im Kontrollarm zu etwas über 40 Prozent mit einem Immunonkologika therapiert wurden, was unserer Meinung nach die Realversorgung widerspiegelt. Im Interventionsarm belief sich die Zahl lediglich auf 15 Prozent, was aber nachzuvollziehen ist, da die im Rahmen der Studie mit der Studienmedikation bereits ein Immunonkologikum erhalten haben und eine erneute Exposition von IO nach vorangegangener IO nicht dem Standard entspricht, sondern patientenindividuell zu entscheiden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Thilo. – Frau Nink hat sich direkt dazu gemeldet.

Frau Nink: Nur kurz, um die Zahlen einzusortieren: Ich habe mich auf die nachgereichten Daten zur ersten Folgetherapie bezogen. Ich glaube, die Daten, die vom pU zitiert wurden, waren alle Folgetherapien. Bei der ersten sind es nur 25 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Meine Frage ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich nehme bei den Folgetherapien mit, dass es zum derzeitigen Stand bezüglich der Therapieregime, die es in der Studie gab, mehr Fragezeichen als Antworten gibt. Das, denke ich, kann man so sagen. – Ich habe noch eine kurze Frage zu den nachgereichten Daten zur Safety. Sie hat das IQWiG erfreulicherweise immerhin qualitativ herangezogen, aber es gab Probleme mit den Zensierungen. Könnten Sie noch einmal ausführen, was Sie da korrigiert haben, was genau geändert wurde? Im Vergleichsarm war das 90 Tage nach der letzten Dosis Studienbehandlung, die dort adjuvant erfolgt ist, chirurgischen Eingriff oder dem letzten adjuvanten Studienbesuch. Da wurde keine Medikation mehr im Vergleichsarm

gegeben. Ich wollte fragen: Könnten Sie genau erklären, was da schiefgelaufen ist? Wie sind jetzt die medianen Beobachtungsdauern nach der Korrektur in den beiden Armen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen?

Frau Dr. Thilo (AstraZeneca): Ich übernehme das gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Thilo (AstraZeneca): Wie schon festgestellt wurde und das IQWiG gesehen hat, haben wir bei den Ereigniszeitanalysen, die im Nutzendossier eingereicht wurden, eine inkorrekte Zensierungsregel angewandt, die dazu geführt hat, dass die Patienten insbesondere im Kontrollarm frühzeitig aus der Analyse herausgenommen wurden, obwohl in der adjuvanten Studienphase sehr wohl noch Daten zu den unerwünschten Ereignissen vorgelegen haben.

Diesen Fehler, dass die Zensierungsregel inadäquat war, haben wir im Rahmen der Stellungnahme erkannt, haben das korrigiert und entsprechend neue Ereigniszeitanalysen vorgelegt, um eine Transparenz zu schaffen und die Sicherheit vollumfänglich interpretierbar zu machen. Wir sehen, dass die Beobachtungsdauern im Interventionsarm um die 14 Monate sind und im Kontrollarm sich nun auf 11 Monate belaufen und sehen die Daten als gut vergleichbar an. Dementsprechend berufen wir uns auf die Zahlen, die wir in der Stellungnahme vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Thilo. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Jetzt 14,3 versus 11,3, so war es, glaube ich, in der Stellungnahme. Vorher waren es 5,3 im Komparatorarm, also jetzt mehr als doppelt so lange. Ich habe eine Frage. Sie haben Responderanalysen nach wie vor vorgelegt, weil es immer noch unterschiedlich ist, oder wie ist das? Das geht vielleicht auch an das IQWiG. Inwieweit betrachtet man diesen Unterschied als groß genug, um noch Responder-Analysen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink hat sich dazu gemeldet.

Frau Nink: Ich weiß gerade nicht, Frau Müller, was Sie im Sinne von Responderanalysen meinen. Wir haben bei den UE Ereigniszeitanalysen. Da war schlichtweg das Problem, dass sie fehlerhaft waren. Es wurde angemerkt, dass wir die trotzdem herangezogen haben. Ich bin ehrlich, wenn wir keine geeigneten Daten zu UE haben, können wir normalerweise keine Abwägung machen. Wir haben das hier in der besonderen Situation trotzdem qualitativ eingeschätzt. Aber man muss sagen, der Fehler, der in dieser Analyse gemacht wurde und den man auch sehr klar erkennen kann – deshalb ist mir unklar, warum diese Analysen mit dem Dossier vorgelegt wurden – hat insgesamt dazu geführt, dass alle Effektschätzungen zugunsten von Durvalumab verschoben waren. Deshalb, weil eingangs gesagt wurde, wir haben jetzt Auswertungen nach der IQWiG-Methodik gemacht und wir haben aus Transparenzgründen noch etwas Neues dargestellt: Das waren fehlerhafte Analysen, und ich bin erstaunt gewesen, dass diese Analysen mit dem Dossier vorgelegt wurden und dass dieser Fehler offensichtlich beim pharmazeutischen Unternehmer nicht aufgefallen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Dazu kann ich nichts sagen. Mir ging es um Ereigniszeitanalysen, Entschuldigung, nicht Responderanalysen. Es ging bei meiner Frage um die Frage: Sind Ereigniszeitanalysen, die bei Safety bei unterschiedlich langen Beobachtungsdauern vom IQWiG gesehen wurden, hier noch geeignet bei dem Unterschied von exakt drei Monaten oder wären das eher relative Risiken, die bei gleich langen Beobachtungsdauern – – Gilt es für sie als unterschiedlich oder als gleich lang? So war vielleicht die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Jetzt habe ich es auch. Ja, das würden wir weiterhin als unterschiedlich sehen. Die Ereigniszeitanalysen sind hier die adäquate Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Okay. Zu der anderen Frage kann ich nichts sagen, das muss der pU machen, die Frage, ob sie das vorher hätten merken können oder müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fehler kann man immer vorher merken, wenn man aufpasst. Wenn man nicht aufpasst, kann man es nicht merken. Das ist philosophisch. Frau Nink hat gesagt, man hätte es merken können, man hätte es merken müssen. Ich habe die Wortmeldung des pU, konkret von Frau Dr. Thilo, so verstanden: Ja, es ist passiert und man hat versucht, das zu korrigieren. Ich sehe Nicken beim pharmazeutischen Unternehmer. Dann haben wir das auch so protokolliert. Damit ist die Frage der Schuld wieder geklärt. Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Noch einmal kurz dazu: Es sollte sich nicht so anhören, Frau Nink, dass wir das nur aus Transparenzgründen vorgelegt haben. Natürlich ist uns der Fehler bewusst. Noch einmal zur Einordnung oder zur Erklärung: Wir haben ein offenes Studiendesign und die Tatsache im Interventionsarm, dass lediglich Visiten stattgefunden haben und keine Gabe zum Beispiel von einem Placebo. Deshalb war uns an der Stelle ein Fehler unterlaufen, den wir mit der Stellungnahme behoben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Frau Specht, Sie haben zum dritten Mal zum Abschluss das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, und an alle, die hier sehr rege mitdiskutiert haben. Ich wiederhole noch einmal, dass aus unserer Sicht die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in diesem Therapiesetting als relevant zu betrachten sind. Wir haben sehr ausführlich zu Folgetherapien diskutiert.

Dieses Dilemma in der frühen Nutzenbewertung werden wir nicht auflösen können, dass wir die zukünftigen Therapiestandards in irgendeiner Weise in klinischen Studien adressieren können. Was wir aus unserer Sicht festhalten, ist, dass das, wie es in der Studie gemacht wurde, dem damaligen Therapiestandard entsprach und sogar teilweise dem jetzigen Therapiestandard weiterhin entspricht, vor dem Hintergrund der sehr komplexen Therapiesequenz, wenn man das so nennen mag. Dennoch sehen wir die Gesamtüberlebensergebnisse als adäquat und heranziehbar für die frühe Nutzenbewertung und nicht zu vergessen die Vorteile im ereignisfreien Überleben, die wir heute weniger diskutiert haben. Aber die tragen genauso zur Wirksamkeit dieser Therapie bei. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Klinikerin und die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit kann ich diese Anhörung beenden. Für diejenigen, die wir in den folgenden Anhörungen nicht mehr sehen, an der Stelle eine schöne Adventszeit, frohe Weihnachten und einen guten Rutsch. Nächstes Jahr sieht man sich bei Anhörungen wieder. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:14 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-085 Durvalumab

Stand: Juli 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Durvalumab

[zur neoadjuvanten und anschließend nach radikaler Zystektomie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2022
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Durvalumab L01XC28 Imfinzi	<u>Anwendungsgebiet:</u> Durvalumab in Kombination mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie nach radikaler Zystektomie ist zur Behandlung von Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) angezeigt.
Zytotoxische Chemotherapien	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin Teva wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: Systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Methotrexat L01BA01 generisch	Methotrexat medac 25 mg/ml wird angewendet bei: - Harnblasenkarzinomen - in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin wird angewendet bei: lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms in Kombination mit Cisplatin.
Monoklonale Antikörper	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nivolumab
L01FF01
Opdivo

Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-085 (Beratung nach § 35a SGB V)
Durvalumab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	40
Referenzen	43

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AC	Adjuvant Chemotherapy
CI	Confidence Interval
CM	Cisplatin und Methotrexat
CMV	Cisplatin, Methotrexat und Vinblastin
CPS	Combined Positive Score
CT	Computed Tomography
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin und Cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray (Einheit für ionisierende Strahlung)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MIBC	Muscle-invasive Bladder Cancer
MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin
MVEC	Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin
NAC	Neoadjuvant Chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
RC	Radical Cystectomy
RCT	Randomized Controlled Trial
RT	Radiotherapy
SCC	Squamous Cell Carcinoma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UC	Urothelial Carcinoma
UTUC	Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung nach radikaler Zystektomie des muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Harnblasenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1374 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Nachträglich wurde am 08.04.2025 die aktualisierte S3 Leitlinie zum Harnblasenkarzinom vom Leitlinienprogramm Onkologie identifiziert.

Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Boutaleb I et al., 2024 [1].

Perioperative chemotherapy and immunotherapy to optimize cystectomy outcomes in the curative intent of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of this study was to perform a systematic literature review and meta-analysis to evaluate the effect of chemotherapy and/or immunotherapy in the neoadjuvant and/or adjuvant setting in patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer.

Methodik

Population:

- patients with non-metastatic muscle-invasive bladder cancer

Intervention:

- chemotherapy and/or immunotherapy, in the neoadjuvant and/or adjuvant setting

Komparator:

- cystectomy alone or comparison of protocols

Endpunkte:

- overall survival
- progression-free survival
- relapse-free survival
- pathological downstaging
- metastasis-free survival

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review was conducted by two independent authors (IB and GM) using the PubMed, Scopus, and clinicaltrials.gov databases
- search between 1994 and 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2 für RCT
- Keine Qualitätsbewertung für Beobachtungsstudien

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies: 24 prospective (92%), 1 retrospective (4%), and 1 observational (4%).

- 7 studies focused on neoadjuvant chemotherapy (NAC) (27%), eight on adjuvant chemotherapy (31%), nine on neoadjuvant immunotherapy (35%), and two on adjuvant immunotherapy (7%).

Charakteristika und Qualität der Studien:

Neoadjuvante Chemotherapy (Table 1):

Author and year	Region, Country	Study type	Number of included patients (n)	Chemotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.
Sengeløv et al., 2002	Denmark	Randomized clinical trial, DAVECA 8901	33 patients 17 in the NAC arm 16 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 100 mg/m ² of cisplatin and 250 mg/m ² of methotrexate	To compare the results on overall survival and progression-free survival	Increase in median survival (82.5 months in the NAC arm vs. 45.8 months in the control arm, $P = 0.76$) No significant difference in the 5-year overall survival (64% vs. 46%) or progression-free survival (41% vs. 36%)	Some concerns	[19]
Sherif et al., 2002	Sweden, Finland and Norway	Multicenter randomized clinical trial NCT2	319 patients 155 in the NAC arm 154 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 21 days of cisplatin 100 mg/m ² and methotrexate 250 mg/m ²	To compare the results on overall survival and evaluate tumor downstaging	No significant difference in overall survival (53% vs. 46%) HR 0.8 (0.6–1.1), $P = 0.24$ Significant difference in the rate of pathological complete response (pCR) with pT0 stage (26% vs. 11%, $P = 0.001$)	Low	[20]
Grossman et al., 2003	United-States	Multicenter randomized clinical trial	317 patients 153 in the M-VAC arm 154 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 28 days Methotrexate 30 mg/m ² D1–15–22 Vinblastine 3 mg/m ² D2–15–22 Doxorubicine 30 mg/m ² and cisplatin 70 mg/m ² D2	To assess overall survival, 5-year survival, and tumor downstaging	Increase in overall survival (77 months in the NAC arm vs. 46 months, $P = 0.06$) and an improvement in 5-year survival (57% vs. 43%) The NAC also favored tumor downstaging, with a higher percentage of pT0 stage post-cystectomy (38% vs. 15%)	Low	[21]
International collaboration of trialists, 2011	International	Multicenter randomized clinical Trial	428 patients 216 in the CMV arm 212 in the cystectomy-alone arm	3 cycles of 21 days Methotrexate 30 mg/m ² D1–8 Vinblastine 4 mg/m ² D1–8 Cisplatin 100 mg/m ² D2	To evaluate the 10-year overall survival and the risk of progression	16% reduction in the risk of mortality (HR: 0.84, 95% CI: 0.72–0.99, $P = 0.037$) No significant difference in the risk of progression (40% in the CMV arm vs. 39% in the control group, HR: 0.96, 95% CI: 0.80–1.15, $P = 0.632$)	Low	[22]
Kitamura et al., 2014	Japan	Randomized clinical trial	130 patients 64 in the M-VAC arm 66 in the cystectomy-alone arm	2 cycles of 28 days Methotrexate 30 mg/m ² D1–15–22 Vinblastine 3 mg/m ² D2–15–22 Doxorubicine 30 mg/m ² D2 Cisplatin 70 mg/m ² D2	To assess the 5-year overall survival and progression-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years between the two groups (72.3% vs. 62.4), HR: 0.65 (95% CI: 0.19–2.18, $P = 0.07$) Improvement in progression-free survival (67.9% vs. 56.4% in the control group)	Low	[23]
Zargar et al., 2015	United-States, Canada and Europe	Comparative multicenter retrospective study	935 patients 602 in the GC arm 183 MVAC 144 other protocol	–	To evaluate the complete pathological responses (pCR) and partial pathological responses (pPR), as well as the overall survival	No significant difference in either pathological complete response (pCR) rates (23.9% for GC vs. 25.1% for MVAC) or partial pathological response (pPR) rates (43.7% for GC vs. 44.8% for MVAC), $P = 0.2$ No significant difference in overall survival, HR: 1.25 (95% CI 0.80–1.93)	–	[24]
Pfister et al., 2022	France	Phase 3 multicenter randomized clinical trial	437 patients in the neo-adjuvant setting 218 in the dd-MVAC arm 219 in the GC arm	6 cycles every 2 weeks of dd-MVAC: MTX 30 mg/m ² (D1) Vinblastine 3 mg/m ² , doxorubicine 30 mg/m ² , cisplatin 70 mg/m ² (D2) 4 cycles every 3 weeks of GC: gemcitabine D1–8 1.250 mg/m ² , cisplatin 70 mg/m ² D1	To compare the progression-free survival at 3 years and evaluate the complete pathological response	dd-MVAC resulted in an increased progression-free survival at 3 years compared to GC, with a PFS of 66% vs. 56%, HR: 0.70 (95% CI: 0.51–0.96), $P = 0.025$ Higher rate of pathological complete response in the dd-MVAC arm (42% vs. 36%) Overall survival will be analyzed after 5 years of follow-up	Low	[25]

Adjuvante Chemotherapie (Table 2):

Author and year	Region, Country	Study type	Number of included patients (n)	Chemotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.	
Studer et al., 1994	Switzerland	Randomized clinical trial	77 patients 40 in the cystectomy-alone arm 37 in the AC arm	3 cycles of 90 mg/m ² of cisplatin alone	To evaluate overall survival	No significant difference between the two arms in the 5-year overall survival rate (54% vs. 57% in the AC group, <i>P</i> = 0.65)	High	[26]	
Stöckle et al., 1995	Germany	Randomized clinical trial	49 patients 23 in the cystectomy-alone arm 26 in the AC arm	3 cycles of M-VAC: methotrexate 30 mg/m ² , vinblastine 3 mg/m ² , cisplatin 70 mg/m ² and doxorubicine 30 mg/m ² or M-VEC (epirubicine 45 mg/m ²)	To evaluate progression-free survival	Significant difference (87% progression in the cystectomy-alone arm vs. 42%, <i>P</i> = 0.0005)	Some concerns	[27]	
Lehmann et al., 2006	Germany	–	49 patients 23 in the cystectomy-alone arm 26 in the AC arm	–	Long-term results of Stöckle et al's study To assess 10-years progression-free survival, overall survival and tumor-free survival	Progression-free survival of 13% in the cystectomy arm vs. 43.7% (HR: 2.84 (1.46–5.54), <i>P</i> = 0.002) Overall survival of 17.4% vs. 26.9% (HR: 1.75 (0.95–3.23), <i>P</i> = 0.069) Disease-free survival of 17.4% vs. 41.7% (HR: 2.52 (1.28–4.99), <i>P</i> = 0.007)	–	[28]	
Freiha et al., 1996	United-States	Randomized clinical trial	50 patients 25 in the cystectomy-alone arm 25 in the AC arm	4 cycles of 21 days with cisplatin (100 mg/m ²), methotrexate (30 mg/m ²) and vinblastine (4 mg/m ²)	To evaluate progression-free survival and risk of recurrence	Improvement in progression-free survival (33% in the cystectomy arm vs. 52%, <i>P</i> = 0.01) Decreased risk of recurrence in the CMV arm by 48% vs. 20%	Low	[29]	
Cognetti et al., 2012	Italy	Multicenter randomized clinical trial	194 patients 102 in the immediate AC arm 92 in the delayed AC arm	4 cycles of 28 days of gemcitabine (1000 mg/m ²) and cisplatin 70 mg/m ² 2 subgroups: One receiving cisplatin on D2 and the other on D15	To evaluate 5-year overall survival and disease-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (43.4% in the immediate GC arm vs. 53.7%) HR: 1.29 (0.84–1.99) <i>P</i> = 0.24 No difference in disease-free survival at 5 years (37.2% vs. 42.3%) HR: 1.08 (0.73–1.59) <i>P</i> = 0.7 No difference based on the timing of cisplatin administration	Low	[30]	
	Sternberg et al., 2014	Europe and Canada	Multicenter randomized clinical trial	284 patients 141 in the immediate AC arm 143 in the delayed AC arm	4 cycles for arm A, 6 cycles for arm B 3 different protocols: M-VAC, high-dose M-VAC and GC	To evaluate 5-year overall survival and progression-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (53.6% in the immediate CT arm vs. 47.7%, HR: 0.78 (0.56–1.08); <i>P</i> = 0.13) Significant difference in progression-free survival (47.6% vs. 31.8%, HR: 0.54, (0.4–0.73), <i>P</i> < 0.0001)	Low	[31]
	Galsky et al., 2016	United-States	Observational study	5653 patients, of whom 23% received adjuvant chemotherapy	–	Improvement in overall survival at 5 years for adjuvant CT (37% vs. 29.1%) HR: 0.70 (0.64–0.76), <i>P</i> < 0.001 Data support the use of adjuvant CT, especially in patients who did NOT receive NAC.	–	[32]	
	Zhegalik et al., 2020	Byelorussia	Randomized clinical trial	100 patients 53 in the immediate AC arm 47 in the delayed AC arm	2 cycles of 28 days of cisplatin 75 mg/m ² and gemcitabine 1000 mg/m ²	To compare overall survival, cancer-specific survival and disease-free survival	No significant difference in overall survival at 5 years (35% vs. 27%, HR: 0.7 (0.45–1.11), <i>P</i> = 0.13) No significant difference in cancer-specific survival (42% vs. 37%, HR: 0.84 (0.50–1.41), <i>P</i> = 0.51) No significant difference in disease-free survival (43% vs. 36%, HR: 0.77 (0.46–1.28), <i>P</i> = 0.31)	Some concerns	[33]

Adjuvante Immunotherapie

Author and year	Region, country	Study type	Number of included patients (n)	Immunotherapy protocols	Objectives	Results	Risk of bias (Rob2)	Ref.
Bellmunt et al., 2021	International	Multicenter, open-label, randomized clinical trial	809 patients 406 in the atezolizumab arm 403 in the cystectomy-alone arm	Atezolizumab 1200 mg every 3 weeks, for 16 cycles or up to 1 year	To evaluate disease-free survival and overall survival	Disease-free survival at 18 months is 51% in the atezolizumab arm vs. 49%, HR: 0.89 (0.74–1.08), $P = 0.24$. Overall survival at 1 year is 88% vs. 81%, and at 18 months is 79% vs. 73%, HR 0.85 (0.66–1.09) No evidence of efficacy of atezolizumab in the adjuvant setting	Low	[42]
Bajorin et al., 2021	International	Multicenter, double-blind, randomized clinical trial	709 patients 353 in the nivolumab arm 356 in the placebo arm	Nivolumab 240 mg every 2 weeks until 1 year or recurrence	To evaluate disease-free survival and metastasis-free survival	Improvement in disease-free survival at 1 year (62.8% in the nivolumab arm vs. 46.6%) HR: 0.70 (0.55–0.90), $P < 0.001$ Metastasis-free survival of 40.5 months vs. 29.5 months. Results even more pronounced in patients with PD-L1 > 1%	Low	[43]

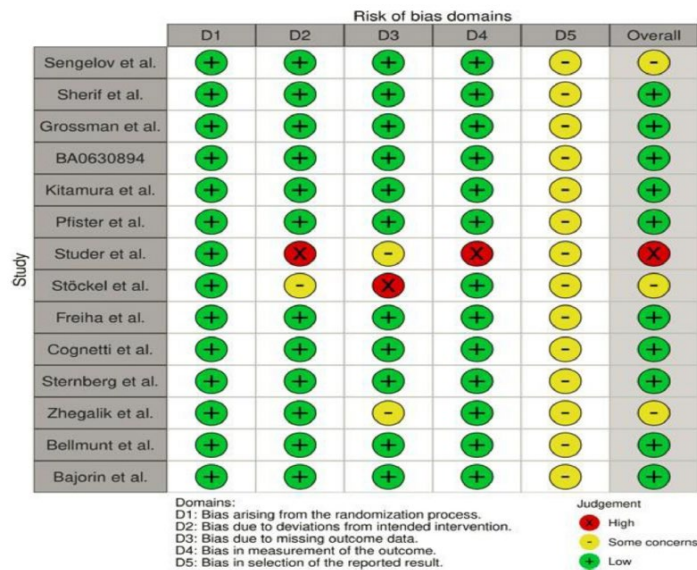


Fig. 3. Traffic light plots for the individual risk of bias in each included study.

Studienergebnisse:

Neoadjuvant chemotherapy (NAC)

Of the seven included trials (Table 1), six were randomized clinical trials using cisplatin-based chemotherapy. Five trials had a control arm with cystectomy alone [15–19], and one trial compared gemcitabine cisplatin (G/C) with dose-dense methotrexate-vinblastine-doxorubicincisplatin (ddMVAC) [20]. The remaining trial was retrospective and compared G/C, MVAC, and other chemotherapy protocols [21].

The first two selected clinical trials [15,16] used cisplatin in combination with methotrexate and showed no significant difference in overall survival (OS). The study by Sherif et al. reported significant pathological downstaging with a pathological complete response (pCR) rate of 26% in the NAC arm [16]. Another study by Kitamura et al. using 2 cycles of MVAC did not show any significant difference in 5-year OS, which was 72.3% in the MVAC arm and 62.4% for cystectomy alone, but an improvement in median progression-free survival, 67.9% and 56.4%, respectively [19].

The first positive results of NAC were reported by Grossman et al. [17]. This 2003 study (n = 317) reported a significant difference in 5-year OS, which was 57% in the MVAC-based NAC arm versus 43% in the cystectomy alone arm, with median overall survival of 77 versus 46 months, respectively. The BA0630894 trial enrolled 428 patients and evaluated the CMV protocol after 10 years of follow-up. A 16% reduction in the risk of death in favor of NAC was reported, but there was no significant difference in progression-free survival [18]. The most recent study by Pfister et al. in 2022, compared the effect of 4 cycles of G/C versus 6 cycles of dd-MVAC [20]. Three-year PFS was improved in the dd-MVAC arm to 66% compared to 56% for G/C. In accordance, time to death due to bladder cancer was increased in the dd- MVAC group but no evidence of improved overall survival was found with dd-MVAC versus G/C treatment after five years of follow-up [20].

Finally, the G/C-MVAC comparison was also performed in a retrospective study by Zargar et al. to evaluate pathological downstaging [21] and no significant difference was found (pCR of 23.9% vs. 25.1% and pPR of 43.7% vs. 44.8%).

Adjuvant chemotherapy (AC)

Eight studies evaluating AC were included (Table 2).

Studer et al. used cisplatin monotherapy in 37 out of 77 patients to assess 5-year OS and found no significant results, with a 5-year OS of 57% for AC and 54% for cystectomy alone [22]. Stöckle et al. evaluated the use of 3 cycles of MVAC on PFS and demonstrated progression in 87% of patients without AC compared to 42% with AC [23]. The long-term results of this study were presented by Lehmann et al., with an assessment of 10-year OS and tumor-free survival, which were 26.9% and 41.7% for AC, and 17.4% and 17.4% for cystectomy alone [25].

The study by Freiha et al. evaluated PFS and the recurrence-free survival in 49 patients who received 4 cycles of MVC, and showed an increase in PFS and a decrease in the recurrence-free survival in the AC arm, with rates of 52% and 48%, respectively [24]. Some studies also compared the effect of immediate versus deferred AC. The first study using G/C was conducted by Cognetti et al. and evaluated 5-year OS and disease-free survival and showed no significant difference, with a lower response in the immediate G/C postsurgery arm (43.4% and 37.2%, respectively) compared to the deferred arm (53.7% and 42.3%, respectively) [26]. The same results were observed in the studies by Sternberg et al. [27] and Zhegalik et al. [28] with 284 and 100 patients, respectively, showing no significant difference in 5-year OS.

However, the study by Sternberg showed an improvement in PFS with immediate chemotherapy (47.6% vs. 31.8%), especially in patients without nodal involvement. The observational study by Galsky et al. in 2016 included 5653 patients, 23% of whom received AC [29], and showed an improvement in 5-year OS to 37% in the AC arm compared to 29.1% for cystectomy alone.

Adjuvant immunotherapy

Bajorin et al. (CheckMate 274) evaluated diseasefree survival and risk of metastasis in 709 patients after radical cystectomy, of whom 353 received nivolumab as adjuvant therapy [44]. A significant difference was observed, with a 1-year DFS of 62.8% in the nivolumab arm compared to 46.6%, and a longer metastasis-free survival of 40.5 months compared to 29.5 months. The positive results of the study were even higher in patients with PD-L1 expression > 1%. Overall survival data are pending.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and meta-analysis confirm the known positive impact of platinum-based chemotherapy in the perioperative setting on improving survival in patients with muscle-invasive bladder cancer. Studies using immunotherapy and targeted therapies show encouraging results; however, more data are needed before these therapeutic approaches can be fully integrated into our daily practice.

Kommentare zum Review

In dem SR wurden sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Therapien eingeschlossen. Für die Chemotherapien wurde auch die qualitative Analyse der nicht zugelassenen Therapien (z.B. MVAC) extrahiert. Auf eine Extraktion der quantitative Analyse NAC bzw. AC vs Zystektomie für zugelassene und nicht zugelassene Therapieoptionen gemeinsam wurde dagegen verzichtet. Für die Immunotherapien wurden nur Ergebnisse zu zugelassene Therapieoptionen extrahiert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2025 [3,4].

Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: gültig bis März 2030.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche nach qualitativ hochwertigen LL im März 2021 in Medline via Pubmed, Guidelines International Network (G-I-N), UK National Health Service Evidence und Webseiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Organisationen
- Der Suchzeitraum lag zwischen Mai 2012 und März 2021, um an den letzten Suchzeitraum der alten Leitlinienversion anzuknüpfen.
- Die Suchen für die de novo-Recherchen zu den palliativen und perioperativen Fragestellungen wurden am 14.09.2021 mit einem Suchzeitraum von 01.01.2021-14.09.2021 durchgeführt. Eingeschlossen wurden klinische Studien, RCTs, systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und multizentrische Kohortenstudien in englischer und deutscher Sprache. Die Suchen erfolgten in der Cochrane Library und in MEDLINE via Ovid

LoE/GoR

Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012 [7]

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Tabelle 7: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 8: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Die Kapitel 5 (Diagnostik), 9 (perioperative Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms), 11 (Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosozial Aspekte und Palliativmedizin) sowie 12 (Nachsorge) wurden überarbeitet.

8 Leitlinien wurden berücksichtigt, die in der Domäne 3 des AGREE-II Instruments („Genauigkeit der Leitlinienentwicklung“) einen Wert von mindestens 0,5 Punkten erreichten.

Empfehlungen

9 Perioperative Systemtherapie

9.1 Perioperative Systemtherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) sollen über die Möglichkeiten, Chancen und Risiken einer neoadjuvanten und / oder adjuvanten Systemtherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) soll das Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz vor Therapiebeginn festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei folgenden Patienten soll nach radikaler Zystektomie das weitere postoperative Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz festgelegt werden: • $\geq pT3a$ und/oder $pN+$ und/oder $R1$ nach alleiniger radikaler Zystektomie, • $\geq ypT2$ und/oder $ypN+$ und/oder $R1$ nach radikaler Zystektomie mit vorangegangener Chemotherapie.	
	Starker Konsens	

9.2 Prädiktive Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer perioperativen Systemtherapie

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie sollte in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2++	[913] , [914] , [915] , [916] , [917] , [918]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum aktuellen Zeitpunkt können keine klinischen oder molekularen Marker identifiziert werden, die es im klinischen Alltag zuverlässig ermöglichen, diejenigen Patienten zu ermitteln, die von einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie profitieren. Ebenso stehen keine entsprechenden Marker zur Verfügung,

die ein Versagen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie mit ausreichender Sicherheit vorhersagen. [...]

PD-L1-Status im Kontext der perioperativen Immuntherapie

Mit der Option einer adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitorthherapie stellt sich aktuell erstmalig die Frage, ob es auch in diesem Kontext der perioperativen Immuntherapie prädiktive Faktoren gibt. Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die 2 randomisierte Phase III Studien einschließlich einer post-hoc-Analyse [921], [922], [923] sowie eine systematische Übersichtsarbeit [919] identifizieren konnte.

Prädiktive Marker bei der neoadjuvanten Immuntherapie

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz einer neoadjuvanten Immuntherapie vor radikaler Zystektomie, auch wenn wie zuvor bereits beschrieben, hypothesengenerierende Untersuchungen vorliegen sowie entsprechende klinische Studien durchgeführt werden (siehe Kapitel ***). Entsprechend wenig Daten gibt es daher auch bezüglich möglicher Prädiktoren für das Ansprechen einer neoadjuvanten Immuntherapie. Die wesentlichen Befunde werden aktuell, wie auch zur neoadjuvanten Chemotherapie, in der bereits vorgestellten Arbeit von Laukhtina et al. zusammengefasst [919]. Neben der PD-L1-Expression selbst werden aktuell die Tumor-Mutationslast (tumor mutational burden, TMB) sowie die molekularen Subtypen als prädiktive Faktoren untersucht.

Die beiden randomisierten Phase III Studien (CheckMate 274, IMVigor010) werden ausführlich im Kapitel 9.6 besprochen, daher wird hier nur nochmals auf die wesentlichen Befunde zur Frage der Prädiktion eines Therapieansprechens eingegangen [921], [922].

In der CheckMate-274 Studie wurde in einer explorativen Subgruppenanalyse das Therapieansprechen bei Patienten mit „negativer“ PD-L1-Expression (n=419) und „positiver“ PD-L1-Expression (n=280) untersucht. Gemessen wurde die PD-L1-Expression als prozentualer Anteil der PD-L1 positiven Tumorzellen an der Gesamtzahl der Tumor-zellen (entspricht dem tumor proportion score [TPS]). Bei einer PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ der Tumorzellen wurde der Tumor als PD-L1-positiv angesehen.

Bei Patienten mit „negativer“ PD-L1-Expression betrug die nicht-stratifizierte DFS -Hazard-Ratio-Schätzung 0,82 (95% CI: 0,63 - 1,06), bei „positiven“ Patienten dagegen 0,56 (95% CI: 0,40 – 0,80). Dies könnte auf einen fehlenden Nutzen der adjuvanten Nivolumab-Therapie bei PD-L1-negativen Patienten hinweisen. Basierend auf dieser Subgruppenanalyse hat die EMA eine Zulassungseinschränkung beschlossen (Patienten müssen eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ der Tumorzellen aufweisen), während die FDA eine all-comer -Zulassung erteilt hat.

In der negativen IMVigor010-Studie [Bellmunt, J et al. 2021] dagegen hatte der PD-L1-Status keinen Einfluss auf das DFS. Die Patienten wurden hier entsprechend ihres IC scores in PD-L1-„negative“ (IC 0-1) und „positive“ (IC 2-3) Patienten eingeteilt. Allerdings zeigte sich in dieser Studie in einer post-hoc Analyse ein interessanter Befund bezüglich eines neuen blut-basierten Biomarkers. In der ebenfalls prospektiv erhobenen explorativen ctDNA-Analyse zeigte sich, dass ctDNA positive Patienten ein statistisch signifikant erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zu ctDNA negativen Patienten (Beobachtungsarm DFS HR 6,3 (95% CI 4,45–8,92); $p < 0,0001$) hatten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ctDNA positive Patienten durch Gabe von Atezolizumab ein statistisch signifikant verringertes Rezidivrisiko im Vergleich zur ctDNA positiven Beobachtungsgruppe hatten (HR 0,58 (95% CI 0,43–0,79); $p = 0,0024$; medianes DFS: 5,9 versus 4,4 Monate), während die Atezolizumab-Gabe bei ctDNA negativen Patienten keinen Vorteil aufwies. Aktuell werden diese Befunde in einer klinischen Phase-III-Studie validiert

9.3 Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, soll eine neoadjuvante cisplatin-basierte Kombinationstherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1+	[924]	
	Starker Konsens	

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante Chemotherapie soll 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	
Level of Evidence 1++	[925]	
	Starker Konsens	

9.7	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 1++	Bei geeigneten Patienten kann eine Chemotherapie mit sechs Zyklen ddMVAC durchgeführt werden.	
	[926] , [927] , [928] , [929]	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei der neoadjuvanten Chemotherapie soll alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um eine Progression auszuschließen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 9.5. bis 9.8.

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der neoadjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer“) aus dem Jahr 2023 [251]. Weiterhin wurde die für die Version V1.0 der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom durchgeführte systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Metaanalyse zur Beantwortung der Schlüsselfragen herangezogen[Leitlinienprogramm Onkologie [930], [931].

Metaanalyse 2016

Im Rahmen der Leitlinienerstellung 2016 wurde zur Untersuchung der Schlüsselfragen zur neoadjuvanten Chemotherapie eine systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Subgruppenanalyse durchgeführt [930], [931]. Da diese umfassende Untersuchung der Leitliniengruppe nicht als englische Volltextpublikation vorliegt und somit nicht in die EAU -Leitlinie einfließen konnte, sollen an dieser Stelle die Ergebnisse kurz zusammengefasst werden.

In dieser Analyse wurden Studien mit 3135 Patienten, die bis 2014 im Rahmen von insgesamt 12 auswertbaren Studien mit neoadjuvanten Therapien behandelt wurden, eingeschlossen [843], [932], [933], [444], [934], [935], [936], [937], [938], [939], [940], [941], [942], [943]. Zur Wirksamkeit lagen für die Endpunkte „Gesamt mortalität“ und „progressionsfreies Überleben“ bzw. „Rezidiv“ gepoolte Ergebnisse aus Meta-Analysen vor. Zu subgruppenspezifischen Unterschieden lagen Ergebnisse aus Interaktionstests vor. Zu tumorassoziierter Mortalität lagen nur Ergebnisse aus einer Studie vor und zur Toxizität wurden die Daten nur sehr unvollständig berichtet: Sie wurden daher deskriptiv abgehandelt.

Es zeigte sich, dass eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie vor Zystektomie zu einer relativen Reduktion der Gesamt mortalität von 14 % (95 % KI 2-25 %) während einer medianen Nachsorgezeit von 6,4 Jahren führte, d. h. von 1000 behandelten PatientInnen würden während dieser Zeit 54 (95 % KI 7-103) PatientInnen weniger versterben. Somit hätte jeder 18. Patient (number needed to treat (NNT) = 18) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben profitiert. Bezüglich des absoluten Progressionsrisikos konnte eine Verbesserung von 22 % (95 % KI 0,71-0,86) gezeigt werden, dies entspricht einer NNT von 13. Die Qualität der Evidenz nach GRADE (d. h. Vertrauen in die Studienergebnisse) wurde mit „moderat“ bewertet. Eine bevorzugte Kombination von Chemotherapeutika konnte nicht identifiziert werden, eine Behandlung mit 3-4 Zyklen war die übliche Behandlung in den Studien. Belastbare Daten konnten nur für Kombinationstherapien mit Cisplatin identifiziert werden, also nur für Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1,73 qmKO) und mit gutem All-gemeinzustand (ECOG 0-1).

9.4 Adjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (pT3-pT4 und/oder pN1-3, cM0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, soll eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1++	[930], [924]	
	Starker Konsens	
9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein. Eine adjuvante Chemotherapie soll 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.	
Level of Evidence 1++	[931]	
	Starker Konsens	

9.11	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einem invasiven Resttumor ($\geq$ ypT2 ypN+), welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund 9.9 bis 9.10

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der adjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU-Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literatur-recherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 sowie eine Update-Leitlinienrecherche für den Zeitraum 09/2021 – 01/2024 durchgeführt. Weiterhin wurde die für die Version V1.0 der S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom durchgeführte systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Metaanalyse zur Beantwortung der Schlüsselfragen herangezogen [930], [967].

Metaanalyse 2016

Im Rahmen der Leitlinienerstellung 2016 wurde zur Untersuchung der Schlüsselfragen zur adjuvanten Chemotherapie eine systematische De Novo Literaturrecherche mit einer Subgruppenanalyse durchgeführt [930]. Da diese umfassende Untersuchung der Leitliniengruppe nicht als englische Volltextpublikation vorliegt und somit nicht in die EAU einfließen konnte, sollen an dieser Stelle die Ergebnisse kurz zusammengefasst werden.

In dieser Analyse wurden Studien mit insgesamt 1229 Patienten, die bis 2014 im Rahmen von insgesamt 10 auswertbaren Studien mit adjuvanten Chemotherapien nach radikaler Zystektomie behandelt wurden, eingeschlossen. 9 dieser Studien wurden 2013 in eine Metaanalyse eingeschlossen [930], deren Daten reanalysiert wurden. Diese Ergebnisse wurden im Weiteren um eine 2014 erschienene Studien [930] ergänzt und erneut analysiert.

Es zeigte sich, dass eine adjuvante Kombinations-Chemotherapie zu einer relativen Reduktion der Gesamtmortalität von 26% (95% CI 1-45%) während einer medianen Nachsorgezeit von 2,5 bis 5,75 Jahren führt, d. h. von 1000 PatientInnen würden während dieser Zeit 101 (95% CI 4-188) PatientInnen weniger versterben. Somit profitiert jeder 9. Patient (number needed to treat (NNT) = 9) von der Behandlung in Bezug auf das Gesamtüberleben. Die Qualität der Evidenz nach GRADE (d.h. Vertrauen in die Studienergebnisse) zur adjuvanten Therapie in Bezug auf die Gesamtmortalität wird mit „moderat“ bewertet. Es gibt keine bevorzugte Kombination von Chemotherapeutika und die Zahl der Zyklen ist nicht festgelegt. Wichtig ist hingegen eine Kombination mit Cisplatin, sodass für eine adjuvante Chemotherapie nur Patienten mit guter Nierenfunktion (GFR > 60 ml/min/1,73 qmKO) und mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) infrage kommen.

Hintergrund 9.11.

Bezüglich der Frage, ob Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren, wenn bereits eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden ist, liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Daten randomisiert prospektiver Studien, sondern lediglich aus retrospektiven Untersuchungen mit z. T. divergierenden Resultaten vor [968], [969]. Um eine zusammenfassende Analyse dieser retrospektiven Daten haben sich in jüngster Vergangenheit zwei systematische Übersichtsarbeiten inkl. Metaanalysen bemüht [970], [971].

In der Arbeit von Cai et al. [971] konnten 6 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 4346 Patienten eingeschlossen werden. In alle Studien waren lediglich Patienten mit einem residuellen pT3/pT4 und/oder pN+ Befund nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen worden. In der Arbeit von Krajewski et al. [970] konnten ebenfalls 6 retrospektive Kohortenstudien mit insgesamt 3096 Patienten eingeschlossen werden. Auch hier waren in allen Studien lediglich Patienten mit einem residuellen pT3/pT4 und/oder pN+ Befund nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen worden. In diese Untersuchung sind die gleichen Arbeiten wie in die o.g. Untersuchung von Cai et al. eingegangen. Für das Gesamtüberleben sowie das tumorspezifische Überleben zeigte sich in den Metaanalysen zwar ein Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patienten, dass rezidivfreie Überleben wurde hingegen nicht beeinflusst. In der Studie von Krajewski et al. wurde außerdem eine Subgruppenanalyse der lymphonodal positiven Patienten durchgeführt. Für diese Patienten-gruppe konnte kein Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie gezeigt werden.

Zwar lassen diese Hypothesen-generierenden retrospektiven Untersuchungen bei ausgewählten Patienten, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie noch einen residuellen Tumorbefund aufweisen,

einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Tumor-spezifischen Überlebens vermuten. Allerdings ist ein solcher Vorteil weder durch prospektive Untersuchungen belegt noch ist es klar, welche Patienten genau für einen solchen Ansatz infrage kommen. Unklar ist insbesondere auch, wie die Gruppe der ypT2 pN0 Patienten zu betrachten ist. Vor dem Hintergrund positiver Daten mit einem hohen Evidenz- und Empfehlungsgrad für den Einsatz einer adjuvanten Immun-therapie in diesem Behandlungssetting kann eine adjuvante Chemotherapie nach vorangegangener neoadjuvanter Chemotherapie daher nicht empfohlen werden.

9.5 Neoadjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.12	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Der Stellenwert einer neoadjuvanten Immuntherapie (Mono- und Kombinations-therapie) ist beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom aufgrund fehlender Ergebnisse randomisierter Studien unklar.	
	Starker Konsens	

9.6 Adjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom soll nach radikaler Zys-tekтомie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tu-morzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen und - wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein Tu-mor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt oder - wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein Tumor mit dem Tu-morstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.	
Level of Evidence 1-	[921]	
	Starker Konsens	
9.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom sollte nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen, ohne neoadjuvante Che-motherapie ein Blasentumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und trotz Eignung eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie abge-lehnt wird	
	Konsens	

Hintergrund zu 9.13 bis 9.14

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der perioperativen Immuntherapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU Guideline „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum

14.09.2021 durchgeführt. Außerdem gab es eine Update-Leitlinien-Recherche für den Zeitraum 09/2021 und 01/2024.

Mit der Frage nach der Bedeutung einer adjuvanten Immuntherapie nach radikaler Zystektomie liegen aktuell Daten zweier randomisierter Phase-III Studien (CheckMate 274, IMVigor010) vor.

In der randomisierten Phase-III Studie CheckMate 274 [921] wurden 709 Patienten eingeschlossen. Es wurden 2 unterschiedliche Patientengruppen untersucht: In der ersten Gruppe wurden Blasen-tumorpatienten eingeschlossen, die keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Patienten hatten entweder keine Cisplatin-Eignung oder eine neoadjuvante Chemotherapie wurde von den Pati-enten abgelehnt. Nach Zystektomie zeigte sich ein postoperatives Tumorstadium mit pT3-pT4a und/oder pN+. Die zweite Patientengruppe hatte eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten, allerdings zeigte das postoperative Tumorstadium nach radikaler Zystektomie weiterhin einen residuellen Tumorbefund mit ypT2-ypT4a und/oder ypN+ aufweisen. Nach einer 1:1 Randomisierung wurden 353 Patienten mit Nivolumab (240 mg, 14-tägige Gabe, bis zu 1 Jahr) behandelt und 356 Patienten erhielten eine Placeboinfusion. Die beiden primären Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben bei allen Patienten, die randomisiert wurden (intention-to-treat-Population, ITT), und bei den Patienten mit einer PD-L1-Expression im Tumor von TPS 1 % oder mehr. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika waren beide Gruppen ausgeglichen, der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes betrug in beiden Kohorten jeweils 21 %. Jeweils 40 % der Patienten wiesen eine PD-L1-Expression im Tumor ≥ 1 % auf. Insgesamt hatten 43,1 % und 43,5 % der Patienten eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeit von 20,9 (0,1 – 48,3) Monaten zeigte sich in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für die Gabe von Nivolumab. Verglichen mit der Placebo-Gruppe wurde das krankheitsfreie Überleben um 10 Monate verlängert (Nivolumab: 20,8 [95 % KI, 16,5 - 27,6] Monate, Placebo: 10,8 [95 % KI 8,3 – 13,9] Monate, HR 0,7 [98,72 % KI 0,57-0,86], $P < 0,001$). Bei den Patienten mit einer PD-L1-Expression im Tumor ≥ 1 % zeigte sich dieser Vorteil ebenfalls (HR 0,55 [98,72 % KI, 0,35 to 0,85], $P < 0,001$), das mediane krankheitsfreie Überleben für die Nivolumab-Gruppe ist hier noch nicht erreicht. Somit hat die Studie Ihren primären Endpunkt erreicht. Allerdings fehlen noch Daten zum Gesamtüberleben. Bei fehlendem Nachweis eines Überlebens-vorteils mit einer adjuvanten Nivolumab Therapie, muss dann eine ausführliche Diskussion mit dem Patienten zur individuellen Entscheidung erfolgen.

Therapiebezogenen Nebenwirkungen $\geq$ CTCAE Grad 3 wurden bei 17,9 % in der Nivolumab und 7,2 % in der Placebo-Gruppe beobachtet, therapiebedingte Todesfälle traten bei 2 Patienten (Darmperforation, Pneumonitis) in der Nivolumab-Gruppe auf. In Bezug auf die Lebensqualität, die mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen erfasst wurde, fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Lebensqualität.

In einer explorativen Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer negativen PD-L1-Ex-pression ($n=414$), definiert als TPS von <1 % auf den Tumorzellen, betrug die nicht-stratifizierte DFS-Hazard-Ratio-Schätzung 0,83 (95 % KI, 0,64 - 1,08). Dies könnte einen fehlenden Nutzen einer adjuvanten Nivolumab-Therapie bei dieser Patientengruppe hinweisen. Basierend auf dieser Subgruppenanalyse hat die EMA eine Zulassungseinschränkung beschlossen: Es dürfen nur Patienten mit einer positiven PD-L1-Expression von $\geq$ TPS 1 % eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhalten. Hingegen hat die FDA eine Zulassung für alle Blasen-tumorpatienten unabhängig vom PDL1 Status erteilt.

Wichtig zu bemerken ist weiterhin, dass insbesondere Patienten, bei denen eine neo-adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie durchgeführt worden ist, von einer adjuvanten Nivolumab-Gabe zu profitieren scheinen. Während für diese Patienten das Risiko eines Rezidivs und/oder Tod signifikant verringert (-48%) werden konnte (HR 0,52 [95 % KI 0,38-0,71]), war dies bei Patienten ohne vorangegangene neoadjuvante Chemotherapie nicht der Fall (HR 0,92 [95 % KI 0,69-1,21]). Daher sollte bei Cisplatin-geeigneten Patienten trotz der Möglichkeit einer adjuvanten Immuntherapie, wenn immer möglich, eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie durchgeführt werden. Auch bietet diese Studie keine Grundlage dafür, bei Patienten die Cisplatin-geeignet sind, bei denen, aus welchen Gründen auch immer, keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt worden ist und die nach radikaler Zystektomie einen pT3-pT4a und oder pN+ Befund aufweisen, auf eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie zugunsten einer adjuvanten Immuntherapie zu verzichten.

Dieser Einschränkung trägt auch die Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens des Gemeinsamen Bundesausschuss Rechnung. In seinem Beschluss vom 20. Oktober 2022 [441233 et al. 2022] (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf) erläutert der G-BA, dass bei der Bewertung des Zusatznutzens einer adjuvanten Nivolumab-Therapie in Bezug zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zwischen zwei Patientengruppen unterschieden werden muss. Bei „Erwachsene [...], die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind“, ist die ZVT eine platin-basierte Chemotherapie. Da eine solche im Vergleichsarm der CheckMate-274 nicht eingesetzt wurde, ist nach Ansicht des G-BA kein Zusatznutzen für die adjuvante Nivolumab-Gabe belegt. Bei „Erwachsene [...], die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung

erhalten haben“ ist die ZVT ein beobachtendes Abwarten entsprechend dem Vergleichsarm der CheckMate-274-Studie. Hier sieht der G-BA Anhaltspunkte für einen „nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen“.

In der randomisierten Phase-III Studie IMVigor010 [993] wurden 809 Patienten eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren mit denen der CheckMate-214-Studie vergleichbar. Patienten, die keine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten (Cisplatin-ungeeignete Patienten, Ablehnung einer perioperativen Chemo-therapie) mussten nach Zystektomie einen residuellen Tumorbefund im pathologischen Stadium pT3-pT4a oder pN+ aufweisen. Patienten, bei denen eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erfolgt war, mussten einen residuellen Tumorbefund im pathologischen Stadium ypT2-ypT4a oder ypN+ aufweisen. Nach einer 1:1 Randomisierung wurden 406 Patienten mit Atezolizumab (1200 mg, dreiwöchentliche Gabe, 16 Zyklen oder bis zu 1 Jahr) behandelt, 403 Patienten erhielten keine Therapie und wurden entsprechend dem Nachsorgeschema beobachtet. Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der intention-to-treat-Population. Hinsichtlich der klinischen Charakteristika waren beide Gruppen ausgeglichen, der Anteil der Patienten mit Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes betrug in beiden Kohorten jeweils 7 % und 6 %. Insgesamt hatten 48 % und 47 % der Patienten eine Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,9 (IQR 13,2-29,8) Monaten zeigte sich in der ITT-Population lediglich ein numerischer, nicht aber ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gabe von Atezolizumab verglichen mit der Kontroll-Gruppe (Atezolizumab: 19,4 (95 % KI 15,9–24,8) Monate, Kontrollgruppe: 16,6 (95 % KI 11,2–24,8) Monate, HR: 0,89 [95 % KI 0,74–1,08]; p=0,24). Der primäre Endpunkt DFS wurde nicht erreicht und die Studie ist damit negativ. Bezüglich weiterer sekundärer Endpunkte wurde sowohl das Gesamtüberleben als auch das Überleben zu verschiedenen vordefinierten Zeitpunkten (nach 12 und 18 Monaten) untersucht. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) waren in der Atezolizumab-Gruppe häufiger (Atezolizumab: 122/390 (31%), Kontrollgruppe: 71/397 (18%)), Therapie-bezogene SAEs wurden ausschließlich in der Atezolizumab-Gruppe (11% vs. <1%) beobachtet. Ein Patient in der Atezolizumab-Gruppe starb aufgrund eines therapiebedingten ARDS.

9.7 Perioperative Radiotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

9.15	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2a	Der Stellenwert einer perioperativen Radiotherapie bei einem operativ behandelbaren, lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht belegt und wird in Studien untersucht.	
	[994], [995]	
	Starker Konsens	

Hintergrund zu 9.15

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zum Themenkomplex der neoadjuvanten Therapie erfolgte eine Leitlinienadaptation der EAU-Leitlinie „Muscle-invasive and metastatic bladder cancer“) aus dem Jahr 2021 [924]. Zusätzlich wurde eine ergänzende Literaturrecherche für den Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 14.09.2021 durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich die Evidenzlage insbesondere zur adjuvanten Radiotherapie im Vergleich zu vorherigen Leitlinienversion geändert hat und die Empfehlungen somit angepasst werden musste.

Neoadjuvante Radiotherapie

Die systematische Literaturrecherche der EAU konnte bezüglich der Frage nach einer neoadjuvanten Radiotherapie sechs randomisierte Studien [996], [997], [998], [999], [1000], [1001] sowie eine Metaanalyse, die die älteren 5 Studien zusammenfasst [1002] als relevant identifizieren. In der Metaanalyse zeigte sich zwar ein Unterschied im 5-Jahresüberleben (OR: 0,71, 95% CI: 0,48–1,06) zugunsten einer neoadjuvanten Radiotherapie. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass dieser Unterschied wesentlich durch die größte der randomisierten Studien beeinflusst ist, die aus mehreren Gründen einen inhärenten Bias birgt. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten wurde eine begleitende Chemotherapie durchgeführt, mehr als die Hälfte der ursprünglichen Patienten wurde von der Effektivitätsanalyse ausgeschlossen, da sie nicht protokollkonform behandelt werden konnten. Wird diese Studie aus der Metaanalyse ausgeschlossen, zeigt sich kein Vorteil für eine neoadjuvante Radiotherapie mehr (OR: 0,94 (95% CI: 0,57–1,55)). Auch die Ergebnisse der neuere Studie [1001] tragen nicht zu einer Verbesserung der Evidenzlage bei. Zum einen wurden in dieser Arbeit Patienten verglichen, die entweder einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Radiotherapie zugeführt wurden, zum anderen waren die Hälfte der Patienten an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase erkrankt, ein Unterschied zwischen

den beiden Behandlungsarmen fand sich für keinen der relevanten Endpunkte. Konsistent über die meisten Studien hinweg scheint lediglich zu sein, dass durch eine präoperative Radiotherapie ein downstaging erreicht werden kann [996], [999], [1000], [1001]. Die ergänzende eigene Literaturrecherche konnte eine für die Fragestellung relevante Publikation identifizieren [1003]. In der retrospektiven Multicenter Studie wurden von 5517 eingeschlossenen Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom 195 mit einer neoadjuvanten Radiotherapie behandelt. Untersucht wurde die Häufigkeit eines vollständigen pathologischen Downstagings ($\leq$ (y)pT1N0) und das OS bei Patienten mit cT2 versus cT3-4aN0M0 Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie mit oder ohne neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie. Ein Einfluss der neoadjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden. Adjuvante Radiotherapie Bezüglich der Fragestellung nach einer adjuvanten Radiotherapie konnte die EAU Leitliniengruppe eine aktuellere Phase II Studie [994] sowie eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit [995] als relevant identifizieren. In der Phase II Studie von Zaghoul und Mitarbeitern wurden Patienten mit mindestens einem Risikobefund ($\geq$ pT3b, grade 3, oder pN+) nach radikaler Zystektomie eingeschlossen. Nach Randomisation wurden 75 Patienten mit einer adjuvanten Chemo-therapie (Gemcitabin/Cisplatin, q4w) und einer adjuvanten Radiotherapie (2x1,5 Gy/Tag, 3 Wochen, max. 45Gy) behandelt, 45 Patienten alleine mit einer adjuvanten Chemotherapie. 53% der Patienten waren an einem Urothelkarzinom, die übrigen an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase erkrankt. Für die lokale Tumorkontrolle gemessen am lokales rezidivfreies Überleben nach 2 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Radiotherapie (96% vs. 69% [HR, 0,08; 95% CI, 0,02-0,39; $P < .01$]). Auch in Bezug auf das tumorspezifische sowie das Gesamtüberleben scheint die Radiotherapie im Vorteil zu sein, allerdings waren die Unterschiede im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie nicht signifikant (DFS: HR, 0,53; 95% CI, 0,27-1,06; $P = 0,07$; OS: HR, 0,61; 95% CI, 0,33-1,11; $P = 0,11$). Nur wenige Patienten (7%) waren von relevanten (CTCAE $\geq$ Grad 3) gastrointestinalen Toxizitäten betroffen. Die systematische Übersichtsarbeit konnte 14 Studien zur adjuvanten Radiotherapie bei Harnblasenkarzinompatienten identifizieren. Für eine Metaanalyse war die Daten-grundlage der identifizierten Studien zu heterogen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass für eine klare Empfehlung in jedem Fall weitere prospektive Studie erforderlich sind, dass bei ausgewählten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor eine adjuvante Radiotherapie wahrscheinlich sinnvoll ist. In der eigenen ergänzenden Literaturrecherche konnten weiterhin zwei retrospektive Untersuchungen der National Cancer Data Base identifiziert werden [1004], [1005], die die Empfehlung der EAU zu einer möglichen Radiotherapie bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko unterstützen. In der Arbeit von Bateni et al. wurden Patienten mit und ohne adjuvante Radiotherapie verglichen, die nach einer radikalen Zystektomie ungünstige pathologische Risikofaktoren aufwiesen (pT3/pT4 und/oder positive Schnittränder). Während sich im Gesamtüberleben insgesamt kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen zeigte, profitierten Patienten mit positiven Schnitträndern hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer adjuvanten Radiotherapie (Hazard ratio 0.73; $p=0,047$). Eine Analyse potentieller Nebenwirkungen einer adjuvanten Radiotherapie wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Fischer-Valuck et al. untersuchten ein vergleichbares Patientenkollektiv. Zusätzlich zum direkten Vergleich der gesamten Patientenkohorten mit und ohne adjuvante Radiotherapie (kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens) wurde in dieser Arbeit ein Vergleich nach propensity-score matching der beiden Patientengruppen durchgeführt. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer adjuvanten Radiotherapie (medianes OS 19,8 Monate (95% CI, 18,0-21,6) vs. 16,9 Monaten (95% CI, 15,6-18,1, $p = 0,030$). Insbesondere In Urothelkarzinom-Patienten mit einem pT4-Befund, pN+-Befund und/oder positiven Schnitträndern profitierten hinsichtlich des Gesamtüberlebens von einer adjuvanten Radiotherapie. Auch in dieser Arbeit wurde keine Analyse potentieller Nebenwirkungen der adjuvanten Radiotherapie durchgeführt.

Referenzen:

921. Bajorin D, Witjes J, Gschwend J, Schenker M, Valderrama B, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2102-2114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077643/>
924. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer, EAU Annual Congress 2021. 2021
925. Wang Y, Song Y, Qin C, Zhang C, Du Y, Xu T. Three versus four cycles of neoadjuvant chemo-therapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2023;55(2):2281654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37963224/>
926. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet On-col.* 2024;25(2):255-264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38142702/>
927. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2013-2022. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/35254888/>

928. Flaig T, Tangen C, Daneshmand S, Alva A, Lerner S, Lucia M, et al. A Randomized Phase II Study of Coexpression Extrapolation (COXEN) with Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer (SWOG S1314; NCT02177695). Clin Cancer Res. 2021;27(9):2435-2441. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/33568346/>
929. Liu T, Jiang G. A systematic review and meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer between ddMVAC and GC regimen. Urol Oncol. 2022;40(5):195.e19-195.e25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34949512/>
930. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. Langversion 1.0. 2016
931. Mählknecht PN. Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase - Systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse. 2014
994. Zaghloul M, Christodouleas J, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled H, et al. Adjuvant Sand-wich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. JAMA Surg. 2018;153(1):e174591. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188298/>
995. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz P, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol. 2019;37(10):659-671. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255542/>

Chang SS et al., 2024 [2].

American Urological Association (AUA)/ American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ Society of Urologic Oncology (SUO)
Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017, amended 2020, 2024)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last systematic review in November 2023

LoE

TABLE 1: Strength of Evidence Definitions

AUA Strength of Evidence Category	GRADE Certainty Rating	Definition
A	High	• Very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	• Moderately confident in the effect estimate • The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	• Confidence in the effect estimate is limited • The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
	Very Low	• Very little confidence in the effect estimate • The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

TABLE 2: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Level of Certainty, Magnitude of Benefit or Risk/Burdens, and Body of Evidence Strength

Evidence Grade	Evidence Strength A (High Certainty)	Evidence Strength B (Moderate Certainty)	Evidence Strength C (Low Certainty)
Strong Recommendation (Net benefit or harm substantial)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears substantial -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence (rarely used to support a Strong Recommendation)
Moderate Recommendation (Net benefit or harm moderate)	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances and future research is unlikely to change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) is moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence could change confidence	-Benefits > Risks/Burdens (or vice versa) -Net benefit (or net harm) appears moderate -Applies to most patients in most circumstances but better evidence is likely to change confidence
Conditional Recommendation (Net benefit or harm comparable to other options)	-Benefits = Risks/Burdens -Best action depends on individual patient circumstances -Future Research is unlikely to change confidence	-Benefits = Risks/Burdens -Best action appears to depend on individual patient circumstances -Better evidence could change confidence	-Balance between Benefits & Risks/Burdens unclear -Net benefit (or net harm) comparable to other options -Alternative strategies may be equally reasonable -Better evidence likely to change confidence
Clinical Principle	a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature		
Expert Opinion	a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there may or may not be evidence in the medical literature		

Empfehlungen

Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy

6. Utilizing a multidisciplinary approach, clinicians should offer cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NAC) to eligible radical cystectomy patients prior to cystectomy. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)

The Panel advocates cisplatin-based chemotherapy prior to radical cystectomy based predominantly on two large phase III randomized trials that evaluated the effects of NAC versus no NAC on mortality. The largest trial (n=976) tested neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) or no NAC prior to radical cystectomy, radiation therapy, or both.⁹¹ This trial demonstrated a decreased risk of cancer-specific mortality for the combined approach (NAC followed by cystectomy) versus cystectomy or radiation therapy alone, or both without NAC. After an initial reported median follow up of four years, the difference was not statistically significant (HR: 0.85; 95% CI: 0.71 to 1.02), but longer follow up (median 8 years)⁹² of this study reported NAC led to a significantly decreased risk of cancer-specific mortality (HR: 0.74; 95% CI: 0.57 to 0.96) in the subgroup of patients who underwent radical cystectomy (n=428). There was also a 16% reduction in cancer-specific mortality in those patients who received three cycles of CMV before radical cystectomy or

radiation therapy. This led to an increase in 3-year cancer-specific survival from 50-56%, an increase in 10-year survival from 30-36%, and a median survival advantage of 7 months (from 37 to 44 months). Another trial⁹³ (n=307) of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, Adriamycin, and cisplatin (MVAC) plus radical cystectomy with regional lymphadenectomy was associated with a decreased risk of all-cause mortality (59% versus 65%; HR: 0.75; 95% CI: 0.57 to 1.00) and bladder cancer mortality (35% versus 50%; HR: 0.60; 95% CI: 0.41 to 0.82) versus cystectomy plus lymphadenectomy without NAC after a median of 8.7 years follow up. Neoadjuvant MVAC was also associated with longer median duration of survival (77 versus 46 months, p=0.05). Several other trials were unable to show significant differences in survival; however, many of them used regimens that are no longer used in clinical practice.⁹⁴⁻⁹⁷ Several non-randomized single arm phase II clinical trials have evaluated dose-intensified (dose-dense) regimens of MVAC and gemcitabine and cisplatin (GC), and have reported significant clinical activity.^{98, 99} These regimens have been evaluated in the metastatic setting and found to have similar activity with comparable or decreased toxicity.¹⁰⁰⁻¹⁰²

- **There are no validated predictive factors or clinical characteristics (including age) associated with an increased or decreased probability of response and benefit using neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy**
- **The best regimen and duration for cisplatin-based NAC remains undefined.**

Although there are ongoing prospective randomized trials, such as the VESPER trial, there are no definitive data suggesting that one regimen is superior to another at this time (GC versus ddMVAC).¹⁰⁷

The optimal duration of NAC remains undefined. Most studies have evaluated three to four cycles of preoperative chemotherapy over about three months, although several smaller studies have tested shortened intensified regimens using six to eight weeks of chemotherapy.^{98, 99} There have been no randomized trials comparing outcomes between different durations of therapy. A recent large retrospective study did demonstrate that those patients who did not receive cisplatin-based chemotherapy or fewer than 3 cycles of chemotherapy had worse outcomes.¹⁰⁸

- **The decision regarding eligibility for cisplatin-based NAC should be based on comorbidities and PS, including cardiac status and presence of peripheral neuropathy, hearing loss, and renal dysfunction.**

Cisplatin eligibility is a major determinant of candidacy for NAC. Toxicities of cisplatin, including nephrotoxicity, diminished cardiac function, neurotoxicity, and hearing loss, preclude 30-50% of MIBC patients from safe receipt of cisplatin-based chemotherapy.¹⁰⁹ In addition, reduced PS (World Health Organization or Eastern Cooperative Oncology Group PS ≥ 2 or Karnofsky PS of $\leq 60-70\%$) is associated with increased toxic effects of cisplatin. Baseline renal dysfunction with an estimated or calculated creatinine clearance $< 60\text{ml/min}$ is generally felt to preclude patients from cisplatin-based chemotherapy, although selected patients may be treated by using split-dosing of cisplatin and aggressive hydration. New York Heart Association Class III-IV heart failure (marked or severe limitation in activity) is felt to be exclusionary due to the volume of intravenous fluid required for safe cisplatin administration. Hearing loss at baseline consisting of a decrease of $>25\text{ dB}$ in at least one ear at two contiguous frequencies (CTCAE v4.0 grade 2 hearing loss) is also considered a contraindication, as cisplatin may lead to an additional 20 dB loss in patients, resulting in severe hearing loss. Cisplatin-induced peripheral neuropathy is increased in patients with pre-existing sensory neuropathy and may preclude treatment.

7. Clinicians should not prescribe carboplatin-based NAC for clinically resectable stage cT2-T4aNO bladder cancer. Patients ineligible for cisplatin-based NAC should proceed to definitive locoregional therapy or clinical trial. (Expert Opinion)

There is insufficient data to recommend non-cisplatin-based regimens as either NAC or adjuvant chemotherapy (AC) for MIBC. Although some suggestive cohort and clinical trial data exist,¹¹⁰ there is no high level evidence that carboplatin-based regimens lead to increased survival in this setting for MIBC. Downstaging rates in these series appear lower than with cisplatin-based chemotherapy, and comparative data is lacking with either radical cystectomy alone or neoadjuvant cisplatin-based combinations. In the metastatic setting, carboplatin-based combinations are felt to be inferior based on the results of small randomized trials.^{111, 112}

8. Clinicians should perform radical cystectomy as soon as possible following a patient's completion of and recovery from NAC (ideally within 12 weeks unless medically inadvisable). (Expert Opinion)

9. Patients who have not received cisplatin-based NAC and have pT3-4 and/or N+ disease at cystectomy should be offered adjuvant cisplatin-based chemotherapy or adjuvant immunotherapy. Patients who have received cisplatin-based chemotherapy and have pT2-4 and/or N+ at cystectomy should be offered adjuvant immunotherapy. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)

No single randomized clinical trial has demonstrated a significant improvement in overall survival with adjuvant chemotherapy (AC). Four trials reported AC with an associated decreased risk of mortality versus no AC, but no trial reported a statistically significant benefit.¹¹⁵⁻¹¹⁸ One trial (n=50) found no difference between adjuvant CMV versus no AC in 5-year survival (52% versus 32%; RR: 0.71; 95% CI: 0.43 to 1.15).¹¹⁵ There was also no difference in the subgroup of patients (n=15) found to be node-negative (71% versus 25%; RR: 0.38; 95% CI: 0.11 to 1.31). Another trial (n=183) found no difference between adjuvant cisplatin and gemcitabine versus no AC in 5-year survival among all patients (43% versus 54%, p=0.24) or in the subgroup of node-negative patients (65% versus 73%, p=0.65).¹¹⁶ One trial (n=83) found no difference between adjuvant cisplatin and methotrexate versus no AC in survival among node-negative patients after a median follow up of 69 months (49% versus 38%).¹¹⁸

The largest trial randomized 284 patients to either immediate adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy with either MVAC, dose intensified MVAC, or GC versus treatment at relapse.¹¹⁹ This trial did not demonstrate a significant improvement in overall survival with immediate versus deferred treatment (adjusted HR: 0.78; 95% CI: 0.56 to 1.08; p=0.13). However, immediate treatment did prolong progression-free survival by an estimated 1.12 years (HR: 0.54; 95% CI: 0.4 to 0.73; p<0.0001).

All of the AC trials were terminated early, and therefore are underpowered to provide sufficient evidence to state definitively the benefit of AC in MIBC. However, meta-analyses have suggested a possible benefit, albeit based on data of variable quality.^{120, 121} Thus, the Panel advocates that cisplatin-eligible patients with high-risk pathologic features who do not receive NAC be offered adjuvant therapy following radical cystectomy on the basis of a multi-disciplinary consultation with a thorough informed consent. In patients who are non-cisplatin-eligible, consideration of referral to clinical trials is reasonable.

In 2021, the CheckMate274 trial, which used adjuvant nivolumab administered to patients with high-risk disease after cystectomy, was published.¹²² This randomized phase III trial allowed patients who had received neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy and had ypT2-ypT4 and/or N+ disease or no NAC and had pT3-pT4 and/or N+ disease to receive nivolumab every 2 weeks for 1 year. The study found that patients who received adjuvant nivolumab had a significantly improved disease-free survival. Based on this, the recommendation is for patients with high-risk features after cystectomy, with or without NAC, to receive adjuvant nivolumab. Retrospective analysis of the data suggests that the greatest benefit for adjuvant treatment is when it is initiated within 90 days of cystectomy. However, some benefit was still seen even after 90 days post cystectomy.

In contrast, the IMvigor010 trial which examined the use of adjuvant atezolizumab in a similar population to the CheckMate274 trial failed to demonstrate a statistically significant improvement in disease free survival (DFS).¹²³ Therefore, this drug has not been recommended for adjuvant use.

The AMBASSADOR trial using adjuvant pembrolizumab has reported that it met its endpoint for improvement in DFS, however, the published results and additional endpoints are still pending at this time.¹²⁴

Radical Cystectomy

10. Clinicians should offer radical cystectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy for surgically eligible patients with resectable non-metastatic (M0) muscle-invasive bladder cancer. (Strong Recommendation; Evidence Level: Grade B)

For non-metastatic MIBC, radical cystectomy combined with NAC is the standard of treatment.¹²⁵

11. When performing a standard radical cystectomy with curative intent, clinicians should remove the bladder, prostate, and seminal vesicles in males; clinicians should remove the bladder in females and should consider removal of adjacent reproductive organs based on individual disease characteristics and need to obtain negative margins. Organ sparing

procedures in females should be considered based on disease location and characteristics on an individual basis. (Clinical Principle)

12. Clinicians should discuss and consider sexual function preserving procedures for patients with organ-confined disease and absence of bladder neck, urethra, and prostate (male) involvement. (Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)

Referenzen

115. Freiha, F., Reese, J. and Torti, F. M.: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996, 155:495.
116. Cognetti, F., Ruggeri, E. M., Felici, A. et al: Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: An italian, multicenter, randomized phase iii trial. Ann Oncol 2012, 23:695.
117. Skinner, D. G., Daniels, J. R., Russell, C. A. et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. J Urol 1991, 145:459.
118. Bono, A. V., Benvenuti, C., Reali, L. et al: Adjuvant chemotherapy in advanced bladder cancer. Italian uro-oncologic cooperative group. Prog Clin Biol Res 1989, 303:533.
119. Sternberg, C. N., Skoneczna, I., Kerst, J. M. et al: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pt3-pt4 or n+ m0 urothelial carcinoma of the bladder (eortc 30994): An intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2015, 16:76.
120. Leow, J. J., Martin-Doyle, W., Rajagopal, P. S. et al: Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol 2014, 66:42.
121. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (abc) meta-analysis collaboration. Eur Urol 2005, 48:189.
122. Bajorin, D. F., Witjes, J. A., Gschwend, J. E. et al: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021, 384:2102.
123. Bellmunt, J., Hussain, M., Gschwend, J. E. et al: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (imvigor010): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021, 22:525.
124. Apolo, A. B., Ballman, K. V., Sonpavde, G. P. et al: Ambassador alliance a031501: Phase iii randomized adjuvant study of pembrolizumab in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma (miuc) vs observation. Journal of Clinical Oncology 2024, 42:LBA531.
125. Witjes, J. A., Compérat, E., Cowan, N. C. et al: Eau guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines. Eur Urol 2014, 65:778.

Witjes JA et al., 2024 [5].

European Association of Urology (EAU)

Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- limited update of the 2023 publication

- A broad and comprehensive literature search, covering all sections of the MIBC Guideline was performed. Databases searched included Medline, EMBASE, and the Cochrane Libraries, covering a time frame between the 1st of May 2022 and 1st May 2023.

LoE

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

GoR

- Strong recommendations typically indicate a high degree of evidence quality and/or a favourable balance of benefit to harm and patient preference.
- Weak recommendations typically indicate availability of lower quality evidence, and/or equivocal balance between benefit and harm, and uncertainty or variability of patient preference.

Empfehlungen

7.1 Neoadjuvant therapy

Summary of evidence	LE
Neoadjuvant cisplatin-containing combination chemotherapy improves OS (8% at five years).	1a
Neoadjuvant treatment may have a major impact on OS in patients who achieve ypT0 or ≤ ypT2.	2a
Currently immunotherapy with checkpoint inhibitors as monotherapy, or in different combinations with or without chemotherapy, is being tested in phase II and III trials. Initial results are promising.	-
There are still no reliable tools available to select patients who have a higher probability of benefitting from NAC. In the future, genetic markers in a personalised medicine setting might facilitate the selection of patients for NAC and differentiate responders from non-responders.	-

Recommendations	Strength rating
If eligible for cisplatin-based chemotherapy, offer neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with muscle-invasive bladder cancer (T2-T4a, cN0 M0).	Strong
Do not offer NAC to patients who are ineligible for cisplatin-based combination chemotherapy.	Strong
Only offer neoadjuvant immunotherapy to patients within a clinical trial setting.	Strong

Hintergrund

7.1.2 Role of cisplatin-based chemotherapy

There are theoretical advantages and disadvantages of administering chemotherapy before planned definitive surgery to patients with resectable muscle-invasive cN0M0 UC of the bladder:

- Chemotherapy is delivered at the earliest time-point, when the burden of micrometastatic disease is expected to be low.
- Potential reflection of in vivo chemosensitivity.

- Tolerability of chemotherapy and patient compliance are expected to be better pre-cystectomy.
- Patients may respond to NAC and have a favourable pathological response as determined mainly by achieving ypT0, $\leq$ ypT1, ypN0 and negative surgical margins. An analysis to identify the optimal definition of pathological response reported a significantly higher risk of recurrence in patients with ypTaNO or ypT1N0 disease (with or without Tis) at RC and thus proposed that optimal pathological response after NAC be defined as attainment of ypT0N0/ypTisN0 at RC [253].
- Delayed cystectomy might compromise the outcome in patients not sensitive to chemotherapy [254-256]. A comparative survival analysis of patients treated with NAC and RC vs. RC alone based on data from the U.S. National Cancer Database showed that organ-confined disease ($\leq$ pT2) after NAC was associated with decreased risk of death (HR: 0.85, 95% CI: 0.79–0.91) compared to RC alone, whereas $>$ pT2 was associated with increased risk of death (HR: 1.46, 95% CI: 1.34–1.60) [257]. However, there are no prospective trials indicating that delayed surgery due to NAC has a negative impact on survival. In the phase III VESPER trial, comparing gemcitabine/cisplatin (GC) vs. high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicine and cisplatin (HD-MVAC) in the peri-operative setting, approximately 90% of patients proceeded to surgery (with median delay of 48 days for GC and 51 days for dd-MVAC) [258].
- Neoadjuvant chemotherapy does not seem to affect the outcome of surgical morbidity. In a recently reported large multicenter retrospective analysis, NAC did not lead to an increased risk of post-operative complications after RC [259]. In the combined Nordic trials (n = 620), NAC did not have a major adverse effect on the percentage of performable cystectomies. The cystectomy frequency was 86% in the experimental arm and 87% in the control arm with 71% of patients receiving all three chemotherapy cycles [260].
- Clinical staging using bimanual palpation, CT or MRI may result in over- and understaging and have a staging accuracy of only 70% [87]. Overtreatment is a possible negative consequence.
- Gender may have an impact on chemotherapeutic response and oncologic outcomes [261, 262]. Female patients tend to have a better cancer-related response to NAC as compared to male patients.
- Neoadjuvant chemotherapy should only be used in patients eligible for cisplatin-combination chemotherapy; other combinations (or monotherapies) are inferior in metastatic BC and have not been fully tested in a neoadjuvant setting [263-270].

7.1.2.1 Summary of available data

Several phase III RCTs addressed the potential survival benefit of NAC administration [263-267, 271-274]. The main differences in trial designs were the type of chemotherapy (i.e., single-agent cisplatin or combination chemotherapy) and the number of cycles provided. Patients had to be fit for cisplatin. Since these studies differed considerably for patient numbers, patient characteristics (e.g., clinical T-stages included) and the type of definitive treatment offered (cystectomy and/or RT), pooling of results was not possible.

Three meta-analyses were undertaken to establish if NAC prolongs survival [268-270]. In a meta-analysis including updated patient data from 11 randomised trials (n = 3,005), a significant survival benefit was shown in favour of NAC [270]. The most recent meta-analysis included four additional RCTs, and used the updated results from the Nordic I, Nordic II, and BA06 30894 trials including data from 427 new patients and updated information from 1,596 patients. The results of this analysis confirmed the previously published data and showed an 8% absolute improvement in survival at five years with a number needed-to-treat of 12.5 [275].

Only cisplatin-combination chemotherapy with at least one additional chemotherapeutic agent resulted in a meaningful therapeutic benefit [268, 270]; the regimens tested were methotrexate, vinblastine, adriamycin (epirubicin) plus cisplatin (MVA(E)C), cisplatin, methotrexate plus vinblastine (CMV), cisplatin plus methotrexate (CM), cisplatin plus adriamycin and cisplatin plus 5-fluorouracil (5-FU) [276].

The updated analysis of a large phase III RCT [264] with a median follow-up of eight years confirmed previous results and provided additional findings:

- 16% reduction in mortality risk;
- improvement in 10-year survival from 30% to 36% with neoadjuvant CMV;
- benefit with regard to distant metastases;
- the addition of neoadjuvant CMV provided no benefit for locoregional control and locoregional DFS, independent of the definitive treatment.

More modern chemotherapeutic regimens such as GC have shown similar pT0/pT1 rates as methotrexate, vinblastine, adriamycin plus cisplatin in retrospective series and pooled data analyses [276-279]. Modified dd-MVAC was tested in two small single-arm phase II studies demonstrating high rates of pathologic complete remission [280, 281]. Moreover, a large cross-sectional analysis showed higher rates of down-staging and pathological complete response for dd-MVAC [282].

In the GETUG/AFU V05 VESPER RCT of peri-operative chemotherapy, 500 patients were randomised to either 6 cycles of dd-MVAC once every 2 weeks vs. 4 cycles of GC once every 3 weeks prior to surgery (neoadjuvant group) or after surgery (adjuvant group) with a primary endpoint of progression-free survival

(PFS) at 3 years. In 493 patients (437 neoadjuvant and 56 adjuvant), a similar pathologic response rate (ypT0N0) in patients treated with dd-MVAC 42% and GC 36% ($p = 0.2$) was seen. The $< \text{ypT2N0}$ rate was 63% and 50% in the dd-MVAC and GC patients, respectively. Organ-confined response ($< \text{ypT3N0}$) was observed more frequently in the dd-MVAC arm (77% vs. 63%, $p = 0.001$). For all patients in the trial, 3-year PFS was improved in the dd-MVAC arm, but the study did not meet its primary endpoint (3-year rate: 64% vs. 56%, HR: 0.77 [95% CI: 0.57–1.02], $p = 0.066$); nevertheless, the dd-MVAC arm was associated with a significantly longer time to progression (3-year rate: 69% vs. 58%, HR: 0.68 [95% CI: 0.50–0.93], $p = 0.014$). In the neoadjuvant group, PFS at 3 years was significantly higher in the dd-MVAC arm (66% vs. 56%, HR: 0.70 [95% CI: 0.51–0.96], $p = 0.025$). Dose- dense MVAC was associated with more severe asthenia and GI side effects than GC [258, 283]. In a single-center retrospective analysis in patients with MIBC, neoadjuvant accelerated MVAC was safe and efficacious irrespective of age, provided that patients were fit and deemed suitable candidates for cisplatin [284]. Another dose- dense regimen using GC was reported in two small phase II trials [285, 286]. While pathological response rates ($< \text{pT2}$) in the range of 45%–57% were achieved, one trial had to be closed prematurely due to high rates of severe vascular events [285]. This approach is therefore not recommended outside of clinical trials.

As an alternative to the standard dose of cisplatin-based NAC with 70 mg/m² on day 1, split-dose modifications regimens are often used with 35 mg/m² on days 1+8 or days 1+2. In a retrospective analysis the standard schedule was compared to a split-dose schedule in terms of complete and partial pathological response. A lower number of complete and partial response rates was seen in the split-dose group, but these results were not statistically significant [287].

Efforts aimed at improving the efficacy of NAC in MIBC are ongoing. In the double- blind, randomised, placebo-controlled, phase II NEOBLADE trial of neoadjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy with nintedanib, a small molecule inhibitor that targets tyrosine kinases PDGFR, FGFR-1, and VEGFR-2, or placebo, in locally-advanced MIBC, the addition of nintedanib to chemotherapy was safe but did not improve the rate of pathological complete response [288].

There seem to be differences in the outcomes of patients treated with NAC for primary or secondary MIBC with retrospective data suggesting that patients with primary MIBC have better pathologic response rates to NAC in comparison to patients with secondary MIBC [289]. However, in the absence of prospective data, patients with secondary MIBC should be treated similarly to those presenting with primary MIBC [225].

It is unclear, if patients with non-UC histology will also benefit from NAC. A retrospective analysis demonstrated that patients with neuroendocrine tumours had improved OS and lower rates of non-organ-confined disease when receiving neoadjuvant cisplatin/etoposide chemotherapy. In case of micropapillary differentiation, sarcomatoid differentiation and adenocarcinoma, lower rates of non-organ confined disease were found, but no statistically significant impact on OS. Patients with SCC did not benefit from NAC [290]. A 2019 systematic review showed benefit of NAC for patients with micropapillary-, plasmacytoid-, sarcomatoid-, and mixed variants but especially for patients with neuroendocrine tumours [66]. A U.S. National Cancer Database study evaluating potential associations between receipt of NAC, pathological downstaging and OS for patients with histological subtype MIBC demonstrated that NAC was associated with pathological downstaging for all MIBC histological subtypes (UC; sarcomatoid UC; micropapillary UC; SCC; neuroendocrine carcinoma; and adenocarcinoma), with improved OS for patients with UC, sarcomatoid variant UC and neuroendocrine carcinoma [291].

7.1.4 Role of neoadjuvant immunotherapy and chemo-immunotherapy

Inhibition of PD-1/PD-L1 checkpoint has demonstrated significant benefit in patients with unresectable and metastatic BC in the second-line setting and in platinum-ineligible PD-L1+ patients as first-line treatment using different agents. Checkpoint inhibitors are increasingly tested also in the neoadjuvant setting; either as monotherapy or in combination with chemotherapy or CTLA-4 checkpoint inhibition. Data from two phase II

trials have been presented with encouraging results [241, 242]. The results of PURE-01, a phase II trial using the PD-1 inhibitor pembrolizumab reported a complete pathological remission (pT0) in 42% and pathological response ($< \text{pT2}$) in 54% of patients, whereas in the single-arm phase II trial with atezolizumab a pathologic complete response rate of 31% was reported. In an update to the ABACUS trial using single-agent atezolizumab, two-year DFS and OS were 68% (95% CI: 58–76) and 77% (95% CI: 68–85), respectively with two-year DFS in patients achieving a pathological complete response of 85% (95% CI: 65–94) [302]. In a update of PURE-01, after a median follow-up of 39 months, 36-month EFS and OS were 74% (95% CI: 68–82) and 84% (95% CI: 78–90), respectively with RFS in patients achieving a complete pathologic response of 96% (95% CI: 89–100) [303]. The combination of anti-CTLA4 and anti-PD1 therapy has also been investigated in the neoadjuvant setting. In the NABUCCO study using pre-operative ipilimumab and nivolumab, the pathologic complete response was 46% with 58% having no remaining invasive disease (pT0N0/pTisN0/pTaN0) [304]. In a second study using pre-operative tremelimumab and durvalumab in cisplatin-ineligible patients, the pathological complete response was 37.5% and downstaging to pT1 or less was seen in 58% of patients who completed surgery [305].

Three studies have been published to date investigating the use of neoadjuvant chemo-immunotherapy in patients with MIBC. In a phase II study of gemcitabine plus split-dose cisplatin and pembrolizumab in patients with MIBC, 22 of 39 patients (56% [95% CI: 40–72]) achieved < pT2N0 and 14 of 39 (36% [95% CI: 21–53]) achieved pT0N0 [306]. In a second phase II study evaluating neoadjuvant atezolizumab with gemcitabine and cisplatin; 27 of 39 patients (69%) were < pT2N0 and 16 (41%) pT0N0. No patient with < pT2N0 relapsed and four (11%) with ≥ pT2N0 relapsed with a median follow-up of 16.5 months (range: 7.0–33.7 months) [307]. A third phase II study evaluating NAC with GC plus durvalumab including adjuvant durvalumab with a primary endpoint of EFS demonstrated EFS at 3 years of 73% (95% CI, 59 to 83). Complete pathologic response was achieved in 17 of 52 patients (33%), and 31 (60%) had pathologic response <ypT2 ypN0. Overall survival (OS) was 81% (95% CI, 67 to 89) at 3 years. With the promising pathologic response rates, several larger studies are currently investigating the potential role for neoadjuvant chemo-immunotherapy in patients with MIBC [308].

At present, the results with immunotherapy alone, or in combination with chemotherapy, are promising but not yet approved in routine practice.

7.2 Pre- and post-operative radiotherapy in muscle-invasive bladder cancer

Summary of evidence	LE
No contemporary data exists to support that pre-operative RT for operable MIBC increases survival.	2a
Pre-operative RT for operable MIBC, using a dose of 45–50 Gy in fractions of 1.8–2 Gy, results in down-staging after 4 to 6 weeks.	2
Limited evidence supports the safe use of pre- and post-operative RT in case a neobladder is planned or <i>in situ</i> .	3
Limited high-quality evidence supports the use of pre-operative RT to decrease local recurrence of MIBC after RC.	3
Addition of adjuvant RT to chemotherapy is associated with an improvement in local relapse-free survival following cystectomy for locally-advanced bladder cancer (pT3b–4, or node-positive).	2a
There are no randomised trials showing an effect for local therapy in oligometastatic bladder cancer.	1
Retrospective case series show some survival benefit for the additional of local therapy (to the primary and to sites of metastases) in oligometastatic bladder cancer.	3

Recommendations	Strength rating
Do not offer pre-operative radiotherapy (RT) for operable muscle-invasive bladder cancer since it will only result in down-staging, but will not improve survival.	Strong
Do not offer pre-operative RT when subsequent radical cystectomy (RC) with urinary diversion is planned.	Strong
Consider offering adjuvant RT in addition to chemotherapy following RC, based on pathologic risk (pT3b–4 or positive nodes or positive margins).	Weak
Inform patients with oligometastatic disease about local therapy treatment options. Patients should be carefully selected for treatment and fully informed of the potential benefits and harms of the different treatment modalities as well as the fact that there is no definitive evidence supporting local therapy in oligometastatic disease.	Weak

7.2.1 Post-operative radiotherapy

Given the high rates of local-regional failure after RC in patients with locally-advanced (pT3–4) BC, estimated at ~30%, as well as the high risk of distant failure and poor survival for these patients, there is an interest in adjuvant therapies that address both the risk of local and distant disease. Data on adjuvant RT after RC are limited and further prospective studies are needed, but a more recent phase II trial compared adjuvant sequential chemotherapy and radiation vs. adjuvant chemotherapy alone in 120 patients with locally-advanced disease and negative margins after RC (with one or more risk factors: ≥ pT3b, grade 3, or node-positive), in a study population with 53% UC and 47% SCC. Addition of adjuvant RT to chemotherapy alone was associated with a statistically significant improvement in local relapse-free survival (at 2 years 96% vs. 69% favouring the addition of RT). Disease-free survival and OS also favoured the addition of RT, but those differences were not statistically significant and the study was not powered for those endpoints. Late-grade ≥ 3 GI toxicity in the chemoradiation arm was low (7% of patients) [309].

A 2019 systematic review evaluating the efficacy of adjuvant radiation for BC or UTUC found no clear benefit of adjuvant radiation following radical surgery (e.g., cystectomy), although the combination of adjuvant radiation with chemotherapy may be beneficial in locally-advanced disease [310].

Adjuvant radiation might be considered in patients with pT3/pT4 pN0–2 urothelial BC following RC, although this approach has been evaluated in only a limited number of studies without conclusive data demonstrating improvements in OS. Radiation fields should encompass areas at risk for harbouring residual microscopic disease based on pathologic findings at surgery and may include the cystectomy bed and pelvic LNs. Doses

in the range of 45 to 50.4 Gy may be considered. A phase II trial with 72 patients showed that a dose of 50.4 of radiotherapy Gy can be used with acceptable toxicity and a high rate of local control [311]. A small retrospective study of 25 patients (median age 64 years) evaluated acute and late toxicity of moderate doses of pelvic RT (range, 45–50.4 Gy). After a median follow-up of 10.4 months the authors concluded that orthotopic ileal neobladders can tolerate moderate radiation doses without significant induced morbidity. Most of the acute GI toxicity seen was grade 1, four patients developed acute grade 2 toxicity; three of whom had been treated by NAC [312]. For patients not treated with NAC, it may be reasonable to sandwich adjuvant radiation between cycles of adjuvant chemotherapy. The safety and efficacy of concurrent radiosensitising chemotherapy in the adjuvant setting needs further study.

7.2.2 Pre-operative radiotherapy

To date, six RCTs have been published investigating pre-operative RT, although all are from several decades ago. In the largest trial, pre-operative RT at a dose of 45 Gy was used, resulting in a significant increase in pathological complete response (9% to 34%) in favour of pre-operative RT, which was also a prognostic factor for survival [313]. The OS data were difficult to interpret since chemotherapy was used in a subset of patients only and more than 50% of patients (241/475) did not receive the planned treatment and were excluded

from the final analyses. Two smaller studies using a dose of 20 Gy showed only a small survival advantage in $\geq T3$ tumours [314, 315]. Two other small trials confirmed downstaging after pre-operative RT [316, 317].

In a retrospective analysis of 1,846 evaluable patients, only 34 patients received RT prior to orthotopic neobladder reconstruction. The authors conclude that following pelvic RT, a neobladder is possible in highly selected patients with statistically similar peri-operative complication rates compared to patients who did not receive prior RT. Patient selection, with oncologic factors (positive urethral margins, nodal involvement, and extravascular disease) more commonly than technical factors (adhesions/difficult dissection, bleeding, urethral stricture) influencing conversion from a planned neobladder reconstruction [318].

A meta-analysis of five RCTs showed a difference in 5-year survival (OR: 0.71, 95% CI: 0.48–1.06) in favour of pre-operative RT [319]. However, the meta-analysis was potentially biased by data from the largest trial in which patients were not given the planned treatment. When the largest trial was excluded from the analysis, the OR became 0.94 (95% CI: 0.57–1.55), which was not significant.

A more recent RCT, comparing pre-operative vs. post-operative RT and RC (n = 100), showed comparable OS, DFS and complication rates [320]. Approximately half of these patients had UC, while the other half had SCC. In general, such older data is limited in being able to provide a robust evidence base for modern guideline recommendations.

7.3 Radical surgery and urinary diversion

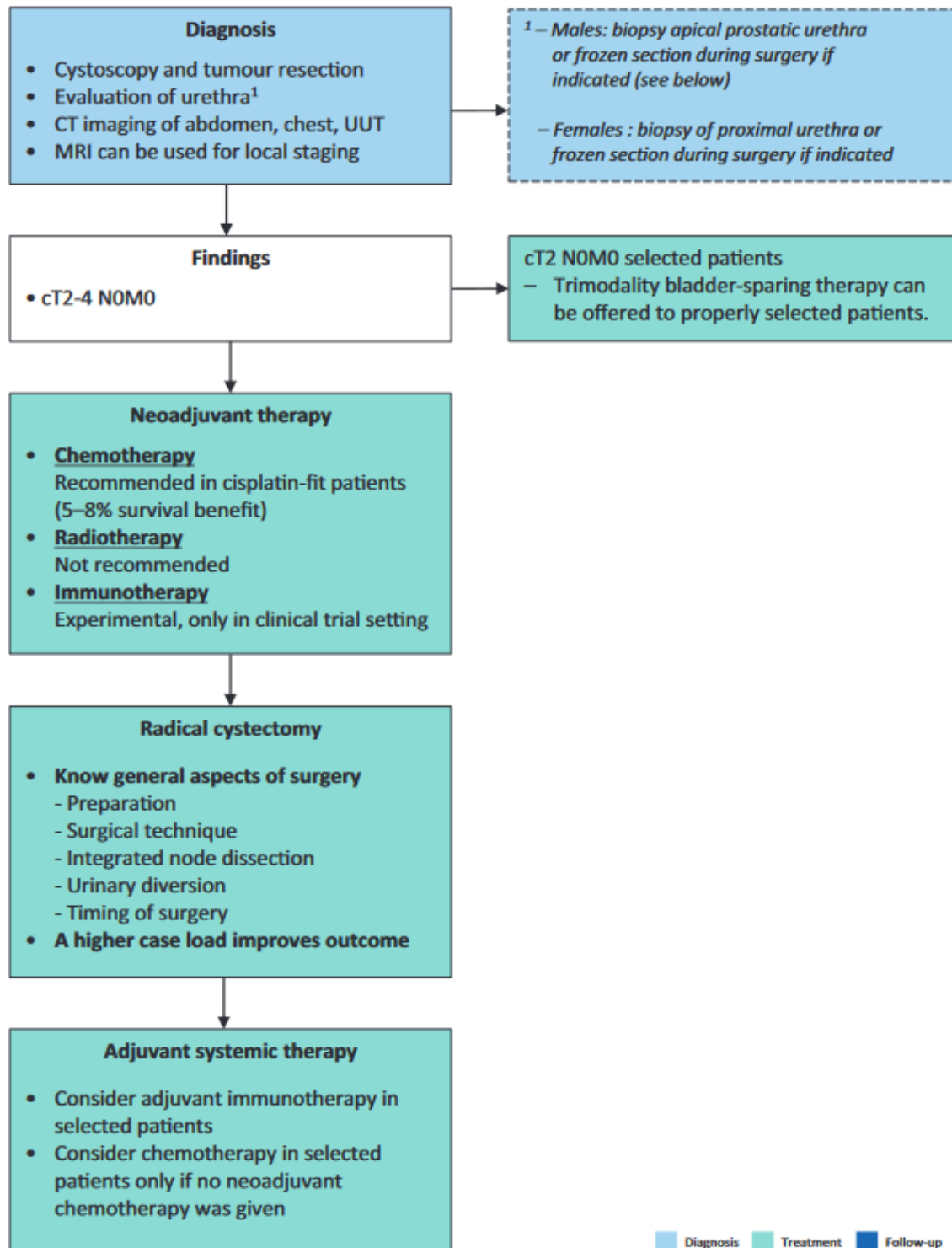
Summary of evidence	LE
Robot-assisted radical cystectomy (RARC) and open radical cystectomy (ORC) provide similar 90-day complication rates, surgical margin rates, median-term oncological outcomes and quality of life outcome.	1a
Operative time is longer for RARC compared to ORC (1 to 1.5 hours), but with less blood loss and possibly shorter length of hospital stay compared to ORC.	1a
Surgeons experience and institutional volume are considered the key factor for outcome of both RARC and ORC, not the technique.	4

Recommendations	Strength rating
Inform the patient of the advantages and disadvantages of open radical cystectomy (ORC) and robot-assisted radical cystectomy (RARC) to allow selection of the proper procedure.	Strong
Select experienced centres, not specific techniques, both for RARC and ORC.	Strong

Summary of evidence	LE
Higher RC hospital volume is associated with lower post-operative mortality rates and higher quality of care.	3
Radical cystectomy includes removal of regional LNs.	3
There are data to support that extended vs. standard LND improves survival after RC.	3
No conclusive evidence exists as to the optimal extent of LND.	2a
Ensuring that patients are well informed about the various urinary diversion options prior to making a decision may help prevent or reduce decision regret, independent of the method of diversion selected.	3
The type of urinary diversion does not affect oncological outcome.	3
The use of extended VTE prophylaxis significantly decreases the incidence of VTE after RC.	3
In patients aged > 80 years with MIBC, cystectomy is an option.	3
Surgical complications of cystectomy and urinary diversion should be reported using a uniform grading system. Currently, the best-adapted grading system for cystectomy is the Clavien Dindo grading system.	2b

Recommendations	Strength rating
Do not delay radical cystectomy (RC) for > 3 months as it increases the risk of progression and cancer-specific mortality, unless the patient receives neoadjuvant chemotherapy.	Strong
Perform at least 10, and preferably > 20, RCs per hospital/per year.	Strong
Before RC, fully inform the patient about the benefits and potential risks of all possible alternatives. The final decision should be based on a balanced discussion between the patient and the surgeon.	Strong
Do not offer an orthotopic bladder substitute diversion to patients who have an invasive tumour in the urethra or at the level of urethral dissection.	Strong
Do not offer pre-operative bowel preparation.	Strong
Employ 'Fast track' measurements to reduce the time to bowel recovery.	Strong
Offer pharmacological VTE prophylaxis, such as low-molecular-weight heparin to RC patients, starting the first day post-surgery, for a period of at least 4 weeks.	Strong
Offer RC to patients with T2–T4a, N0M0 disease or very high-risk non-muscle-invasive bladder cancer.	Strong
Perform a lymph node dissection as an integral part of RC.	Strong

Figure 7.1: Flow chart for the management of T2–T4a N0M0 urothelial bladder cancer



CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; UUT = upper urinary tract.

7.6 Adjuvant therapy

Summary of evidence	LE
Adjuvant cisplatin-based chemotherapy for high-risk patients (pT3, 4 and/or or N+ M0) without neoadjuvant treatment can be associated with improvement in DFS and OS but trials are underpowered to adequately answer this question.	2a
To date, studies of immune checkpoint inhibitors in the adjuvant setting in patients with high-risk MIBC who have or have not received NAC have demonstrated conflicting results with the CheckMate 274 study demonstrating an improvement in DFS with adjuvant nivolumab and the IMvigor 010 study failing to show an improvement in DFS with adjuvant atezolizumab.	1b
Circulating tumour DNA holds promise as both a prognostic and predictive biomarker to guide the use of adjuvant IO for UC in patients who are at a high risk of recurrence and positive for ctDNA treated with adjuvant atezolizumab demonstrating improved outcomes compared with observation.	2b

Recommendations	Strength rating
Offer adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy to patients with pT3/4 and/or pN+ disease if no neoadjuvant chemotherapy has been given.	Strong
Offer adjuvant nivolumab to selected patients with pT3/4 and/or pN+ disease not eligible for, or who declined, adjuvant cisplatin-based chemotherapy.	Weak

7.6.1 Role of adjuvant platinum-based chemotherapy

Adjuvant chemotherapy after RC for patients with pT3/4 and/or LN positive (N+) disease without clinically detectable metastases (M0) is still under debate. The general benefits of adjuvant chemotherapy include:

- chemotherapy is administered after accurate pathological staging, therefore, treatment in patients at low risk for micrometastases is avoided;
- no delay in definitive surgical treatment.

The drawbacks of adjuvant chemotherapy are:

- assessment of in vivo chemosensitivity of the tumour is not possible and overtreatment is an unavoidable problem;
- delay of or intolerance to chemotherapy, due to post-operative morbidity [463].

There is limited evidence from adequately conducted and accrued phase III RCTs in favour of the routine use of adjuvant chemotherapy [464-469]. An individual patient data meta-analysis [470] of survival data from six RCTs of adjuvant chemotherapy [471-473] included 491 patients (unpublished data from Otto et al., were included in the analysis). All included trials suffered from significant methodological flaws including small sample size (underpowered), incomplete accrual, use of inadequate statistical methods and design flaws (irrelevant endpoints and failing to address salvage chemotherapy in case of relapse or metastases) [464]. In these trials, three or four cycles of CMV, cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin (CISCA), methotrexate, vinblastine, adriamycin or epirubicin, and cisplatin (MVA(E)C) and cisplatin with methotrexate (CM) were used [474], and one trial used cisplatin monotherapy [475]. The data were not convincing to support an unequivocal recommendation for the use of adjuvant chemotherapy. In 2014, this meta-analysis was updated with an additional three studies [467-469] resulting in the inclusion of 945 patients from nine trials [466]. None of the trials had fully accrued and individual patient data were not used in the analysis [466]. For one trial only an abstract was available at the time of the meta-analysis [468] and none of the included individual trials were significantly positive for OS in favour of adjuvant chemotherapy. In two of the trials more modern chemotherapy regimens were used (gemcitabine/cisplatin and paclitaxel/gemcitabine/cisplatin) [467, 468]. The HR for OS was 0.77 (95% CI: 0.59–0.99, $p = 0.049$) and for DFS 0.66 (95% CI: 0.45–0.91, $p = 0.014$) with a stronger impact on DFS in case of nodal positivity. Recently, a systematic review and meta-analysis of individual patient data from RCTs in patients treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy for MIBC was conducted [476]. In an analysis of 10 RCTs ($n = 1,183$), an OS benefit was demonstrated for cisplatin-based adjuvant chemotherapy (HR: 0.82, 95% CI: 0.70–0.96, $p = 0.02$). This translates into an absolute improvement in survival of 6% at 5 years, from 50% to 56%, and a 9% absolute benefit when adjusted for age, sex, pT stage, and pN category (HR: 0.77, 95% CI: 0.65–0.92, $p = 0.004$). Adjuvant chemotherapy was also shown to improve RFS (HR: 0.71, 95% CI: 0.60–0.83, $p < 0.001$), locoregional RFS (HR: 0.68, 95% CI: 0.55–0.85, $p < 0.001$), and MFS (HR: 0.79, 95% CI: 0.65–0.95, $p = 0.01$), with absolute benefits of 11%, 11%, and 8%, respectively.

A retrospective cohort analysis including 3,974 patients after cystectomy and LND showed an OS benefit in high-risk subgroups (extravesical extension and nodal involvement) (HR: 0.75, CI: 0.62–0.90) [477]. A publication of the largest RCT (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] 30994), although not fully accrued, showed a significant improvement of PFS for immediate, compared with deferred, cisplatin-based chemotherapy (HR: 0.54, 95% CI: 0.4–0.73, $p < 0.0001$), but there was no significant OS benefit [478].

Furthermore, a large observational study including 5,653 patients with pathological T3–4 and/ or pathological node-positive BC, treated between 2003 and 2006 compared the effectiveness of adjuvant chemotherapy vs. observation. Twenty-three percent of patients received adjuvant chemotherapy with a 5-year OS of 37% for the adjuvant arm vs. 29.1% (HR: 0.70, 95% CI: 0.64–0.76) in the observation group [479]. Another large retrospective analysis based on the U.S. National Cancer Database including 15,397 patients with locally-advanced (pT3/4) or LN-positive disease also demonstrated an OS benefit in patients with UC histology [480]. In patients with concomitant histological subtypes, however, no benefit was found. Patients should be informed about potential chemotherapy options before RC and the limited evidence for adjuvant chemotherapy.

7.6.2 Role of adjuvant immunotherapy

To determine the benefit of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors, three phase III RCTs have evaluated checkpoint inhibitor monotherapy with atezolizumab, nivolumab or pembrolizumab in patients with muscle-invasive UC. The CheckMate 274 phase III multi-centre, double-blind, RCT of adjuvant nivolumab vs. placebo for up to 1 year in 709 patients with muscle-invasive UC with a high risk of recurrence (pathological stage pT3, pT4a, or pN+) (neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy was allowed before trial entry) demonstrated a significant improvement in median DFS (20.8 months [95% CI: 16.5–27.6] with nivolumab and 10.8 months [95% CI: 8.3–13.9] with placebo). The percentage of patients who were alive and disease-free at 6 months was 74.9% with nivolumab and 60.3% with placebo (HR for disease recurrence or death, 0.70; 95% CI: 0.55–0.90; $p < 0.001$). Among patients with a PD-L1 expression level of $\geq 1\%$ (tumor cell [TC] score), the percentage of patients was 74.5% and 55.7%, respectively (HR: 0.55; 95% CI: 0.35–0.85; $p < 0.001$) [481]. In an analysis using both PD-L1 TC score and combined positive score (CPS), more patients had CPS ≥ 1 than TC $\geq 1\%$ and patients with CPS ≥ 1 had improved DFS with nivolumab which may have contributed to the benefit seen with adjuvant nivolumab in patients with TC $< 1\%$ and CPS ≥ 1 [482]. There was no clinically meaningful deterioration in health-related quality of life with adjuvant nivolumab compared to placebo [483].

The primary endpoint of DFS was not achieved in a multi-centre RCT of adjuvant atezolizumab vs. observation in patients with ypT2–4a or ypN+ tumours following NAC or pT3–4a or pN+ tumours if no NAC was received (IMvigor010). Median DFS was 19.4 months (95% CI: 15.9–24.8) with atezolizumab and 16.6 months (11.2–24.8) with observation (stratified HR: 0.89, 95% CI: 0.74–1.08, $p = 0.24$) [484]. A similarly designed trial of pembrolizumab in the adjuvant setting has completed accrual with results awaited.

The FDA has approved nivolumab for adjuvant treatment of patients with UC who are at high risk of recurrence after undergoing surgery [485] whereas the EMA has approved adjuvant nivolumab for the treatment of adults with muscle-invasive UC (MIUC) with tumour cell PD-L1 expression $\geq 1\%$, who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC. A promising report (see Marker section) has suggested a potential role for ctDNA to guide the use of adjuvant IO for UC [486].

Referenzen

66. Veskimäe, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 625.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601522>
87. Magers, M.J., et al. Clinicopathological characteristics of ypT0N0 urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. *J Clin Pathol*, 2019. 72: 550.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31164444>
225. Pietzak, E.J., et al. Genomic Differences Between “Primary” and “Secondary” Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol*, 2019. 75: 231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30290956>
253. Ravi, P., et al. Optimal pathological response after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results from a global, multicentre collaboration. *BJU Int*, 2021. 128: 607.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33909949>
254. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. *J Urol*, 2003. 169: 110.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115>

255. Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*, 2003. 169: 116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116>
256. Boeri, L., et al. Delaying Radical Cystectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer is Associated with Adverse Survival Outcomes. *Eur Urol Oncol*, 2019. 2: 390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31277775>
257. Pfail, J.L., et al. Survival of Patients with Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder with Residual Disease at Time of Cystectomy: A Comparative Survival Analysis of Treatment Modalities in the National Cancer Database. *Bladder Cancer*, 2020. 6: 265. <https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc200303>
258. Pfister, C., et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*, 2021. 79: 214. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32868138>
259. Arora, A., et al. Neoadjuvant chemotherapy does not increase peri-operative morbidity following radical cystectomy. *World J Urol*, 2022. 40: 1697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35488914>
260. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 2004. 45: 297. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674>
261. Kimura, S., et al. Impact of Gender on Chemotherapeutic Response and Oncologic Outcomes in Patients Treated With Radical Cystectomy and Perioperative Chemotherapy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: 78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31889669>
262. D'Andrea, D., et al. Impact of sex on response to neoadjuvant chemotherapy in patients with bladder cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 639 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32057595>
263. Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571>
264. International Collaboration of, T., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 2171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557>
265. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scand J Urol Nephrol*, 2002. 36: 419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505>
266. Sengelov, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta Oncol*, 2002. 41: 447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921>
267. Shipley, W.U., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*, 1998. 16: 3576. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278>
268. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2003. 361: 1927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735>
269. Winkquist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 2004. 171: 561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760>
270. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524>
271. Orsatti, M., et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33: 173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415>
272. Abol-Enein H, E.-M.M., El-Baz M, et al. . Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. . *Br J Urol* 1997. 79 174.
273. Malmstrom, P.U., et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *J Urol*, 1996. 155: 1903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283>
274. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*, 1999. 354: 533. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696>
275. Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*, 2016. 21: 708. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053504>
276. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*, 2015. 121: 2586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872978>

277. Yuh, B.E., et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 2013. 189: 1682.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123547>
278. Lee, F.C., et al. Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. *Adv Urol*, 2013. 2013: 317190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382958>
279. Dash, A., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*, 2008. 113: 2471.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036>
280. Choueiri, T.K., et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1889. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821883>
281. Plimack, E.R., et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 1895.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821881>
282. Peyton, C.C., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 1535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178038>
283. Pfister, C., et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol*, 2022. 40: 2013.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35254888>
284. Hemenway, G., et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Accelerated Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: A Retrospective Age- stratified Analysis on Safety and Efficacy. *Eur Urol Oncol*, 2023. 6: 431.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35792045>
285. Anari, F., et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. *Eur Urol Oncol*, 2018. 1: 54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30420974>
286. Iyer, G., et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 1949.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742009>
287. Osterman, C.K., et al. Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Oncologist*, 2019. 24: 688.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30728277>
288. Hussain, S.A., et al. Addition of nintedanib or placebo to neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in locally advanced muscle-invasive bladder cancer (NEOBLADE): a double-blind, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23: 650. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35421369>
289. D'Andrea, D., et al. The Impact of Primary Versus Secondary Muscle-invasive Bladder Cancer at Diagnosis on the Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol Open Sci*, 2022. 41: 74.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35813257>
290. Vetterlein, M.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*, 2017. 123: 4346.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743155>
291. Chakiryan, N.H., et al. Pathological Downstaging and Survival Outcomes Associated with Neoadjuvant Chemotherapy for Variant Histology Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*, 2021. 206: 924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34032503>
309. Zaghloul, M.S., et al. Adjuvant Sandwich Chemotherapy Plus Radiotherapy vs Adjuvant Chemotherapy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer After Radical Cystectomy: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Surg*, 2018. 153: e174591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29188298>
310. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol*, 2019. 37: 659.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255542>
311. Fonteyne, V., et al. Adjuvant Radiotherapy After Radical Cystectomy for Patients with High-risk Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicentric Phase II Trial. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 1238.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34893458>
312. Ballas, L., et al. Tolerance of Orthotopic Ileal Neobladders to Radiotherapy: A Multi-institutional Retrospective Study. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 711.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28558986>
313. Slack, N.H., et al. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol*, 1977. 9: 393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958>

314. Smith, J.A., Jr., et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol*, 1997. 157: 805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571>
315. Ghoneim, M.A., et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol*, 1985. 134: 266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693>
316. Anderstrom, C., et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*, 1983. 9: 142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819>
317. Blackard, C.E., et al. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1972. 108: 875. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739>
318. Vassantachart, A., et al. Feasibility and Outcomes of Orthotopic Ileal Neobladder Reconstruction Following Pelvic Irradiation. *Urology*, 2021. 148: 198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979377>
319. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res*, 1998. 18: 1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446>
320. El-Monim, H.A., et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2013. 31: 359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353794>
463. Donat, S.M., et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. *Eur Urol*, 2009. 55: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640770>
464. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. *Ann Oncol*, 2000. 11: 851. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813>
465. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, C. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*, 2005. 48: 189. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939530>
466. Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*, 2014. 66: 42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020>
467. Cognetti, F., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Ann Oncol*, 2012. 23: 695. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859900>
468. Paz-Ares, L.G., et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2010. 28: LBA4518 http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA4518
469. Stadler, W.M., et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 3443. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810677>
470. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018. 391: 748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948>
471. Freiha, F., et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 1996. 155: 495. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644>
472. Stockle, M., et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol*, 1995. 153: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789>
473. Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. *Semin Urol*, 1990. 8: 279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533>
474. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol*, 2005. 23: 4963. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920>
475. Studer, U.E., et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *J Urol*, 1994. 152: 81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695>
476. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaborators, G. Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol*, 2022. 81: 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34802798>
477. Svatek, R.S., et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*, 2010. 16: 4461. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651056>

478. Sternberg, C.N., et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498218>
479. Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 825. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786930>
480. Berg, S., et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? *Cancer*, 2019. 125: 1449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620387>
481. Bajorin, D.F., et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2021. 384: 2102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34077643>
482. Galsky, M.D., et al. Disease-free Survival Analysis for Patients with High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma from the Randomized CheckMate 274 Trial by PD-L1 Combined Positive Score and Tumor Cell Score. *Eur Urol*, 2023. 83: 432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36868932>
483. Witjes, J.A., et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. *Eur Urol Oncol*, 2022. 5: 553. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35288066>
484. Bellmunt, J., et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22: 525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33721560>
485. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. Access date December 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma>
486. Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*, 2012. 3: 855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741006>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2025)
am 04.02.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Transitional Cell] explode all trees
3	(bladder OR urotheli* OR transitional):ti,ab,kw
4	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 04.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	urinary bladder neoplasms[mh]
2	carcinoma, transitional cell[mh]
3	bladder[ti] OR urotheli*[ti] OR transitional[ti]
4	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR cancer*[ti]
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
164	systematische Reviews
9	"urinary bladder neoplasms/therapy"[mh]
10	"carcinoma, transitional cell/therapy"[mh]
11	urologic*[ti] OR urinary[ti] OR genitourinary[ti] OR urogenital[ti]
12	bladder[tiab] OR urotheli*[tiab] OR transitional[tiab]

#	Suchschritt
13	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
14	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR radiotherap*[tiab]
15	#3 AND #4 AND #14
16	#11 AND #12 AND #13 AND #14
17	(#12 AND #13 AND #14) NOT medline[sb]
18	#9 OR #10 OR #15 OR #16 OR #17
19	(#18) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
20	(#19) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#20) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
22	(#21) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
23	(#22) NOT (#8)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Boutaleb I, Mjaess G, Roumeguère T.** Perioperative chemotherapy and immunotherapy to optimize cystectomy outcomes in the curative intent of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Fr J Urol* 2024;34(9):102704.
2. **Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al.** Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline (2017, amended 2020, 2024) [online]. Linthicum (USA): American Urological Association (AUA); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2024%20Guidelines/MIBC%20Unabridged%2043024.pdf>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 08.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 08.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
5. **Witjes JA, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Comperat E, Efstathiou JA, et al.** EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2024. [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO