

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Durvalumab (Imfinzi[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und
Cisplatin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung
nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik	36
4.2.1 Fragestellung	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	62
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	73
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	96
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	99
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT	104

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Tumoransprechen (ergänzend dargestellt) – RCT.....	108
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT.....	114
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	133
4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	154
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	209
4.3.1.3.2.1	Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	222
4.3.1.3.2.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT	223
4.3.1.3.2.3	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT.....	229
4.3.1.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	232
4.3.1.3.2.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	243
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	284
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	286
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	286
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	286
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	286
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	287
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	287
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	290
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	290
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	291
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	292
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	292
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	293
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	294
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	294
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	294
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	295
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	295
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	295
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	296
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	296
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	297
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	297
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	298
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	309
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	310
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	310
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	310

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	310
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	311
4.6	Referenzliste.....	312
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		318
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		322
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		324
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		328
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		336
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		360

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis	27
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-3: Im Dossier dargestellte Datenschnitte pro Endpunktdimension.....	60
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-12: Mediane Beobachtungsdauern für die Studienendpunkte in TOPAZ-1	91
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“	100
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ (Überlebensrate nach 12, 18 und 24 Monaten; deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“	104
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidity: Tumoransprechen“	108
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Tumoransprechen – Objektive Ansprechrate (ORR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (DoR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“	114
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-28: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und PGIS (FAS)	117
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) und anhand des PGIS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“.....	133
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-32: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BIL21 (FAS).....	135
Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und des EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	154
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-36: Rücklaufquote für den PRO-CTCAE (SAS)	157
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-39: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-40: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185

Tabelle 4-41: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	204
Tabelle 4-46 Ergebnisse für PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	212
Tabelle 4-48: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der TOPAZ-1-Studie	217
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Symptomatik und Gesundheitszustand anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	287
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	287
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	288

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	288
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	289
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	291
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	292
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	292
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	293
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	295
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	295
Tabelle 4-69: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis	299
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	309
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TOPAZ-1	337
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TOPAZ-1	361

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	103
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	107
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidität: Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (DoR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, Teilpopulation des FAS (ITT), Patient:innen mit messbarer Erkrankung, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	112
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	122
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	123
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	124
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	125
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	126
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]	127

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	128
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	129
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	130
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	131
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	132
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstaus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	140
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	141
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	142
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	143
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	144
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	145
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	146
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	147
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Gelbsucht des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	148
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Angst des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	149
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Essen des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	150
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Einzelfrage Nebenwirkung der Behandlung des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	151
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Einzelfrage Drainage des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	152
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Einzelfrage Gewichtsverlust des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)].....	153
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)].....	160
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)].....	161

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	162
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	163
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	165
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	166
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	167
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Fieber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)] Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.5	177
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	178
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	179
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	180
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	181
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	182

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT: Bilirubin im Blut erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	183
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT: Kreatinin im Blut erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	184
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse PT: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	187
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie Hyperthyreose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	199
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie renale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	200
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie Dermatitis/Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]	201
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.4.....	224
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.5	225
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach primärer Tumorlokalisation eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.1	226
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach primärer Tumorlokalisation iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.2	227

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach primärer Tumorlokalisation Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.3.....	228
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC-QLQ-C30 nach PD-L1-Expression hoch ($\geq 1\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.5.....	230
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC-QLQ-C30 nach PD-L1-Expression niedrig ($< 1\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.6.....	231
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.1.....	234
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie nicht-asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.2.....	235
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach ECOG-PS 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.3.....	236
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach ECOG-PS 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.4.....	237
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-BIL21 nach Krankheitsstatus initial nicht resezierbar aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte])	

und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.1	238
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-BIL21 nach Krankheitsstatus Rezidivkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.2	239
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 nach primärer Tumorlokalisierung eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.3	240
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 nach primärer Tumorlokalisierung iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.4	241
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 nach primärer Tumorlokalisierung Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.5.....	242
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach PD-L1-Expression hoch ($\geq 1\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.3.1.....	244
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach PD-L1-Expression niedrig ($< 1\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.3.2.....	245
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.1	248
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt:	

14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.2.....	249
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PT: Bilirubin im Blut erhöht) nach Alter < 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.1.1.....	251
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PT: Bilirubin im Blut erhöht) nach Alter ≥ 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.1.2.....	252
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Region Asien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.1.....	256
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Region Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.2.....	257
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Ethnie Asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.3.....	258
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Ethnie Nicht-Asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.4.....	259
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Hyperthyreose) nach primärer Tumorlokalisierung eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1- Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.9	260
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Hyperthyreose) nach primärer	

Tumorlokalisierung iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.10	261
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Hyperthyreose) nach primärer Tumorlokalisierung Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.11	262
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Dermatitis/ Hautausschlag) nach Krankheitsstatus initial nicht resezierbar aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.15	263
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Dermatitis/ Hautausschlag) nach Krankheitsstatus Rezidivkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.16	264
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Alter < 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.17	265
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Alter ≥ 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.18	266
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach PD-L1-Expression hoch (≥ 1 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.19	267
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach PD-L1-Expression niedrig (< 1 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.20	268

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Geschlecht männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.31.....	269
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Geschlecht weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.32.....	270
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China- Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.3.....	272
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1- Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.4	273
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Region Asien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.1	276
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Region Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1- Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.2	277
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.3.....	278
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022	

[China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.4.....	279
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.5.....	280
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.6.....	281
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: Hämatopoetische Zytopenien [SMQ]) nach primärer Tumorlokalisierung eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.9.....	282
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: Hämatopoetische Zytopenien [SMQ]) nach primärer Tumorlokalisierung iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.10.....	283
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: Hämatopoetische Zytopenien [SMQ]) nach primärer Tumorlokalisierung Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.11.....	284
Abbildung 98: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie TOPAZ-1.....	359

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(e)PRO	(Elektronischer) Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-reported Outcome</i>)
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BICR	Zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BOR	Bestes objektives Ansprechen (<i>Best Objective Response</i>)
BTC	Biliäre Tumore (<i>Biliary Tract Cancer</i>)
CMH	Cochran-Mantel Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease-2019</i>
CrCl	<i>Creatinine-Clearance</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Protein 4</i>
DCO	Datenschnitt (<i>Data Cut-Off</i>)
DCR	Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)

Abkürzung	Bedeutung
Durva + Gem + Cis	Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin
eCCA	Extrahepatisches Cholangiokarzinom (<i>extrahepatic Cholangiocarcinoma</i>)
eCFR	Elektronischer Patientenfragebogen (<i>Electronic Case Report Form</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index</i>
EQ-5D VAS	<i>EuroQoL 5 Dimension Visual Analogue Scale</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESR	<i>Externally Sponsored Scientific Research</i>
EU-CTR	<i>European Union-Clinical Trials Register</i>
FA	Finale Analyse
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FH	Fleming Harrington
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBC	Gallenblasenkarzinom (<i>Gallbladder Carcinoma</i>)
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
Gem/Cis	Gemcitabin und Cisplatin
GT	Kategorie (<i>Grouped Term</i>)
HBsAg	HBV-Oberflächenantigen (<i>HBV Surface Antigen</i>)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i. v.	Intravenös
IA	Interimsanalyse
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom (<i>intrahepatic Cholangiocarcinoma</i>)

Abkürzung	Bedeutung
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICF	Einverständniserklärung (<i>Informed Consent Form</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (<i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktives Webdialogsystem (<i>Interactive Web Response System</i>)
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>)
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed Model Repeat Measures</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MW	Mittelwert
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N	Anzahl Patient:innen in der Analyse
n	Anzahl Patient:innen mit Ereignis
NC	Nicht berechenbar (<i>Not calculable</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	Nicht schätzbar (<i>Not estimable</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PD-1	<i>Programmed Cell Death-1</i>

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1/2	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1/2</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PGIS	<i>Patient's Global Impression of Severity</i>
PK	Pharmakokinetik
Placebo + Gem + Cis	Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PRO-CTCAE	<i>Patient Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
PS	Performance-Status
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QLQ-BIL21	<i>Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer</i>
QLQ-C30	<i>30-Item Core Quality of Life Questionnaire</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
TAP	Tumorzellpositivität (<i>Tumor Area Positivity</i>)
TMB	Tumormutationslast (<i>Tumor Mutational Burden</i>)
TMG	<i>Dosing Modification and Toxicity Management Guidelines</i>

Abkürzung	Bedeutung
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwert (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
w/v	Gewicht pro Volumen (<i>Weight per Volume</i>);
WHO	World Health Organisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Durvalumab (Imfinzi®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC). Zielsetzung des vorliegenden Dokuments ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab in der oben aufgeführten Indikation im Vergleich zur vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Datenquellen

Im Rahmen einer systematischen, den Vorgaben des G-BA folgenden Suche wurde die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie TOPAZ-1 (Durvalumab-D933AC00001) identifiziert, deren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Die TOPAZ-1-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Durvalumab + Gem/Cis) gegenüber Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Placebo + Gem/Cis) und ermöglicht so einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT. In diesem Dossier werden Analysen vorgelegt, die auf den individuellen Patientendaten von Patient:innen der globalen Kohorte der Studie TOPAZ-1 basieren und gepoolt wurden mit Daten zusätzlicher Patient:innen, die in Zentren in China behandelt (China-Erweiterungskohorte) wurden. Die in diesem Dossier dargestellten Daten beruhen auf den aktuellen Datenschnitten vom 25. Februar 2022 (Gesamtüberleben und Sicherheit) und vom 11. August 2021 (Morbidität und patientenberichtete Endpunkte) für die globale Kohorte sowie auf dem Datenschnitt vom 14. Oktober 2022 für die China-Erweiterungskohorte.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Datenquellen gesucht, die den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements genügten und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hierzu sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch.

Für die im Dossier dargestellte TOPAZ-1-Studie wurde gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der beschriebenen Operationalisierung gegenübergestellt und verglichen. Für Ereigniszeitanalysen wurden als Effektschätzer *Hazard Ratios* (HR) inklusive Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patient:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patient:innen mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte wurden das *Odds Ratio* (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels *Mixed Model Repeated Measures* (MMRM) wurde ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten wurden auch für unerwünschte Ereignisse (UE) primär Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Kaplan-Meier-Kurven für die UE nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) sowie der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) nach Kategorie (*Grouped Term*, GT) wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments primär in Anhang 4-G abgelegt, die Ergebnisse für die UESI nach PT finden sich ebenfalls in Anhang 4-G.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmotivatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenziell auftretende variierende Effekte zwischen den betrachteten Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Interaktionen mit einem p-Wert < 0,05 wurden hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitativ versus quantitativ) sowie hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das Gesamtfazit diskutiert. Als fazitrelevante Interaktionen galten nur solche, bei denen einzelne Subgruppen mit statistisch signifikanten Effektschätzern eine Effektmotivkehr zeigten.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden für alle herangezogenen Endpunkte Ereigniszeitanalysen verwendet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die für die Nutzenbewertung herangezogene TOPAZ-1-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis.

Die Demografie und andere Charakteristika waren zwischen den Patient:innen im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und im Placebo + Gem/Cis-Studienarm der TOPAZ-1-Studie insgesamt ausgewogen. Die Ableitung des Zusatznutzens (vgl. Tabelle 4-1) erfolgte basierend auf den patientenrelevanten Endpunkten: Gesamtüberleben, progressionsfreies

Überleben, Symptomatik und Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert		
Mortalität ^a							
Gesamtüber- leben	290/405 (71,6)	12,6 [11,1; 13,6]	327/405 (80,7)	10,9 [9,7; 11,7]	0,77 [0,66; 0,90] 0,0008	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Morbidität ^b							
Progressionsfreies Überleben							
Progressions- freies Überleben	325/405 (80,2)	7,2 [6,4; 7,4]	344/405 (84,9)	5,7 [5,4; 5,9]	0,76 [0,65; 0,88] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Symptomatik und Gesundheitszustand ^b							
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)							
Ermüdung	183/405 (45,2)	1,5 [1,4; 2,1]	188/405 (46,4)	1,8 [1,4; 2,2]	1,02 [0,83; 1,26] 0,8243		
Übelkeit und Erbrechen	168/405 (41,5)	2,2 [1,6; 2,8]	164/405 (40,5)	2,8 [2,1; 3,6]	1,07 [0,86; 1,32] 0,6409		
Schmerz	147/405 (36,3)	3,6 [2,9; 4,9]	144/405 (35,6)	4,9 [3,5; 6,2]	1,11 [0,88; 1,39] 0,3780		
Appetitverlust	142/405 (35,1)	3,9 [2,9; 5,1]	145/405 (35,8)	3,5 [2,4; 5,6]	0,97 [0,77; 1,22] 0,7591		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert	
Obstipation	135/405 (33,3)	4,2 [2,2; 9,2]	139/405 (34,3)	3,5 [2,5; 9,2]	0,97 [0,76; 1,23] 0,7112	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhö	81/405 (20,0)	NE [NE; NE]	84/405 (20,7)	11,0 [9,2; NE]	0,95 [0,70; 1,29] 0,8988	
Dyspnoe	123/405 (30,4)	4,4 [3,5; 8,7]	121/405 (29,9)	5,5 [3,5; 9,8]	1,04 [0,81; 1,34] 0,8154	
Schlaflosigkeit	124/405 (30,6)	5,0 [4,2; 6,7]	121/405 (29,9)	5,8 [3,7; 9,4]	1,00 [0,78; 1,29] 0,8531	
Finanzielle Schwierig- keiten	89/405 (22,0)	NE [NE; NE]	93/405 (23,0)	NE [NE; NE]	0,97 [0,73; 1,30] 0,8611	
<i>EQ-5D-5L (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>						
EQ-5D-5L VAS	104/405 (25,7)	8,8 [5,6; NE]	109/405 (26,9)	7,7 [5,8; 10,2]	0,90 [0,69; 1,18] 0,4211	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b						
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>						
Globaler Gesundheits- status	145/405 (35,8)	4,3 [2,8; 6,3]	145/405 (35,8)	4,2 [2,4; 6,7]	0,96 [0,76; 1,21] 0,7458	Zusatznutzen nicht belegt
Physische Funktion	141/405 (34,8)	3,5 [2,8; 6,5]	138/405 (34,1)	4,2 [3,2; 6,5]	1,02 [0,80; 1,29] 0,8388	
Rollen- funktion	166/405 (41,0)	2,2 [2,1; 2,9]	171/405 (42,2)	2,6 [2,1; 3,5]	1,03 [0,83; 1,28] 0,7395	
Kognitive Funktion	158/405 (39,0)	3,0 [2,8; 3,6]	142/405 (35,1)	3,8 [2,8; 5,4]	1,12 [0,89; 1,41] 0,2833	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert	
Emotionale Funktion	100/405 (24,7)	12,2 [5,8; NE]	111/405 (27,4)	6,8 [4,3; NE]	0,85 [0,65; 1,11] 0,2284	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	152/405 (37,5)	3,1 [2,1; 4,5]	142/405 (35,1)	3,7 [2,7; 5,6]	1,08 [0,86; 1,35] 0,4496	
EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)						
Schmerz	86/405 (21,2)	NE [NE; NE]	92/405 (22,7)	8,5 [6,6; NE]	0,98 [0,73; 1,32] 0,8847	
Fatigue	165/405 (40,7)	1,5 [1,4; 2,1]	166/405 (41,0)	2,2 [1,5; 2,9]	1,16 [0,93; 1,44] 0,1883	
Gelbsucht	119/405 (29,4)	5,6 [3,6; 7,5]	123/405 (30,4)	4,8 [3,9; 7,5]	0,98 [0,76; 1,26] 0,9133	
Angst	91/405 (22,5)	11,1 [6,7; NE]	92/405 (22,7)	NE [NE; NE]	0,96 [0,71; 1,28] 0,6696	
Essen	133/405 (32,8)	3,9 [2,8; 4,9]	116/405 (28,6)	5,7 [3,9; 9,2]	1,22 [0,95; 1,57] 0,1239	
Einzelfrage Nebenwirkung der Behandlung	173/405 (42,7)	1,5 [1,4; 2,1]	172/405 (42,5)	2,3 [1,6; 2,9]	1,16 [0,93; 1,43] 0,2360	
Einzelfrage Drainage	49/405 (12,1)	NE [NE; NE]	31/405 (7,7)	NE [NE; NE]	1,67 [1,07; 2,65] 0,0243	
Einzelfrage Gewichts- verlust	97/405 (24,0)	9,3 [6,3; NE]	85/405 (21,0)	17,5 [9,2; NE]	1,22 [0,91; 1,64] 0,1845	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten ^a							
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse							
Unerwünschte Ereignisse	399/402 (99,3)	0,2 [0,1; 0,2]	399/403 (99,0)	0,2 [0,2; 0,2]	0,98 [0,85; 1,12] 0,7681	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse	190/402 (47,3)	9,5 [7,0; 16,2]	171/403 (42,4)	11,2 [8,3; 17,5]	1,07 [0,87; 1,32] 0,5291		
Therapie- abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	56/402 (13,9)	NE [NE; NE]	57/403 (14,1)	NE [NE; NE]	0,94 [0,65; 1,36] 0,7384		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)	313/402 (77,9)	2,1 [1,6; 2,4]	315/403 (78,2)	1,6 [1,3; 2,1]	0,89 [0,76; 1,04] 0,1483		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse							
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	361/402 (89,8)	0,8 [0,7; 0,9]	362/403 (89,8)	0,8 [0,7; 1,0]	0,96 [0,83; 1,12] 0,6491		
Schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	103/402 (25,6)	NE [NE; NE]	94/403 (23,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,79; 1,39] 0,7463		
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	265/402 (65,9)	2,8 [2,4; 3,5]	264/403 (65,5)	2,5 [2,3; 3,1]	0,94 [0,80; 1,12] 0,5349		

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert	
<i>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^c</i>						
PT: Anämie	14/402 (3,5)	NE [NE; NE]	5/403 (1,2)	NE [NE; NE]	2,85 [1,09; 8,82] 0,0355	Zusatznutzen nicht belegt
a: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) b: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) c: Nur signifikante und gemäß IQWiG-Methodenpapier für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse dargestellt Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis statistisch signifikant und klinisch relevant um 23 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,77 [0,66; 0,90]; p=0,0008). Dabei war das mediane Überleben von 10,9 Monaten unter Placebo + Gem/Cis auf 12,6 Monate unter Durvalumab + Gem/Cis verlängert.

Der nachhaltige positive Effekt von Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis zeigt sich auch im Anteil lebender Patient:innen 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung. Nach 12 Monaten lag der Anteil lebender Patient:innen bei 52,2 % im Vergleich zu 44,2 % unter Placebo + Gem/Cis, nach 18 Monaten waren es 33,8 % im Vergleich zu 22,6 %. Nach 2 Jahren (24 Monate) waren unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis mehr als doppelt so viele Patient:innen am Leben (23,3 % gegenüber lediglich 10,7 %). Dies bestätigt einen klinisch relevanten und langanhaltenden Effekt der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis und stellt gegenüber der unter dem derzeitigen Therapiestandard (Gem/Cis) erreichten medianen Überlebensdauer eine beträchtliche Verbesserung dar [1-3].

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein primäres Therapieziel in der Onkologie mit grundlegender, herausragender Bedeutung für die Patient:innen [4, 5]. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich in der palliativen Erstlinientherapie mit Durvalumab + Gem/Cis eine bisher nicht erreichte signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für BTC-Patient:innen. In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Risiko einer Progression (oder des Todes) unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis war im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant und klinisch relevant um 24 % verringert (HR [95%-KI]: 0,76 [0,65; 0,88]; p=0,0005). Im Median trat ein Progressionsereignis nach 7,2 Monaten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und nach 5,7 Monaten im Placebo + Gem/Cis-Studienarm auf. Ähnlich zum Gesamtüberleben ist hier zudem eine im Kontext des nicht resezierbaren/metastasierten BTC als langfristig einzustufende Wirksamkeit der Therapie zu beobachten: Der Anteil lebender Patient:innen ohne Progression nach 12 bzw. 18 Monaten war unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis mehr als doppelt so groß (12 Monate: 15,0 % unter Durvalumab + Gem/Cis; 6,6 % unter Placebo + Gem/Cis; 18 Monate: 10,5 % unter Durvalumab + Gem/Cis; 3,7 % unter Placebo + Gem/Cis).

Symptomatik und Gesundheitszustand

In keiner der Symptomskalen und Symptome des *30-Item Core Quality of Life Questionnaire* (QLQ-C30) der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) wurden über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 5 Monaten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. Auch der über die visuelle Analogskala (VAS) des *EuroQoL 5 Dimension 5 Level Health State Utility Index* (EQ-5D-5L) erhobene Gesundheitszustand zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, wobei sich unter Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + Gem/Cis im Median eine tendenziell längere Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes ergab (8,8 versus 7,7 Monate).

Gesamtschau Morbidität

Da für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC eine kurative Therapie nicht als primäres Behandlungsziel formuliert werden kann, ist das vorrangige Ziel einer palliativen Erstlinientherapie – neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens – ein gutes und längerfristiges Therapieansprechen des Tumors sowie die Erhaltung der Lebensqualität. Eng damit verbunden sind ein langes Aufrechterhalten eines möglichst guten Gesundheitszustands sowie das Hinauszögern von Krankheitsprogression und Folgetherapie. Da nach dem Versagen einer palliativen Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten BTC eine weitere Anti-Tumortherapie nur bei knapp der Hälfte der Patient:innen möglich ist, kommt der beträchtlichen Verzögerung der Krankheitsprogression mit Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Bedeutung zu. Diese Vorteile zeigten sich bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands.

Demnach lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 5 Monaten weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

Für den Fragebogen EORTC *Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer* (QLQ-BIL21) zeigten sich in keiner der Skalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt auch für zwei der drei Einzelfragen des EORTC QLQ-BIL21. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung bei der Einzelfrage Drainage ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,67 [1,07; 2,65]; $p=0,0243$). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Die Einzelfrage zur Drainage im EORTC QLQ-BIL21 dient der Erfassung von möglichen Problemen mit biliären Drainageschläuchen oder -beuteln, welche für die betroffenen Patient:innen eine relevante Komplikation bei der medizinischen Versorgung der Erkrankung darstellt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bedarf allerdings nur ein geringer Anteil der Patient:innen einer (externen) biliären Drainage. Da in keiner weiteren Skala zur Lebensqualität Effekte auftreten und weiterhin kein kausaler Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Durvalumab gesehen wird, wird hierbei von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen. Somit wird auf Basis des Ergebnisses für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Einzelfrage Drainage des EORTC QLQ-BIL21 (zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis) kein Nachteil im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet. In der Gesamtschau ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität somit **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

In den Gesamtraten der UE, schwerwiegenden UE, schweren UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 7 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dasselbe gilt für die Gesamtraten der UESI, schwerwiegenden UESI und schweren UESI.

Häufige UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) und UESI nach Kategorie

Bei den häufigen UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT wurden zumeist keine signifikanten und (gemäß Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] [6]) für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede festgestellt.

In der Analyse der schwerwiegenden UE nach SOC und PT ergab sich für den PT Anämie ein signifikanter Effekt zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 2,85 [1,09; 8,82]; $p=0,0355$). Schwerwiegende UE im PT Anämie traten hierbei insgesamt nur bei wenigen Patient:innen auf [Durvalumab + Gem/Cis: 14 (3,5 %); Placebo + Gem/Cis: 5 (1,2 %)]. Der PT Anämie geht auch in das UESI als Teil der Kategorie (GT) Hämatopoetische Zytopenien (SMQ) ein, für die jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt wurden.

In den Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch in den Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UESI nach Kategorie zeigten sich keine statistisch signifikanten und für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für schwerwiegende sowie schwere UESI zeigte sich ebenfalls in keiner Kategorie ein statistisch signifikanter Unterschied.

Gesamtschau Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Gesamtraten der UE und UESI keine signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen den Behandlungsarmen. Für einzelne UE nach SOC und PT bzw. UESI nach Kategorie ergaben sich sowohl Vor- als auch Nachteile, sodass für die UE **ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Es wurden keine wesentlichen neuen Sicherheitssignale weder gegenüber Durvalumab in anderen Indikationen noch gegenüber Gem/Cis beobachtet. Diesem Aspekt kommt insofern eine erhöhte Bedeutung zu, als dass in der vorliegenden TOPAZ-1-Studie die Gabe von Durvalumab zusätzlich zur Gabe von Gem/Cis erfolgte (*Add-on*-Therapie). Den Vorteilen einer Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen trotz des *Add-ons* von Durvalumab im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Gem/Cis somit keine Nachteile in der Verträglichkeit und Sicherheit gegenüber.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Gegenüber der zVT (Gem/Cis) ergeben sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bedeutsame signifikante Vorteile für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis.

- Es zeigt sich eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für die Patient:innen sowie im Verlauf auch eine höhere Rate an Überlebenden nach 12, 18 und, noch deutlicher, nach 24 Monaten, einer in der

palliativen Therapie des BTC bislang schwer erreichbaren Zeitspanne. Das Risiko zu versterben ist signifikant um 23 % verringert.

- Des Weiteren zeigt sich auch eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sodass ein Fortschreiten der Erkrankung maßgeblich verzögert werden kann.
- Die beobachtete Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens geht einher mit einer Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Es zeigen sich keine wesentlichen neuen Sicherheitssignale zusätzlich zum etablierten Sicherheitsprofil von Durvalumab in anderen Indikationen oder gegenüber Gem/Cis. Auftretende Nebenwirkungen sind Ärzt:innen gut bekannt und in der Regel gut handhabbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wurden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore (BTC) im Vergleich zur zVT bestimmt.

Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 und 4 patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die Daten der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie TOPAZ-1 herangezogen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Durvalumab + Gem/Cis) gegenüber Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Placebo + Gem/Cis) untersucht.

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin* (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Mit der TOPAZ-1-Studie stand für die Bewertung des Zusatznutzens von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin somit eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Verfügung.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um relevante Studien zur Beantwortung der Fragestellung im Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert. Diese sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren	E1	Nicht E1, insbesondere: Patienten unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gemäß Fachinformation	E2	Nicht E2, insbesondere: Andere (Kombinations-) Therapien Von der Fachinformation abweichende Behandlung	A2

	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Vergleichstherapie	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL	E3	Nicht E3, insbesondere: Von Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL abweichende Behandlung	A3
Endpunkte	Für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen Ergebnisse berichtet: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Nutzendimensionen berichtet.	A4
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	E5	Andere Studientypen	A5
Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	E6	Nicht E6, insbesondere: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung	E7	-	A7
Sprache	Englisch oder Deutsch	E8	Andere Sprachen	A8
Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E9	Nicht E9, insbesondere: <i>Abstracts</i> , Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. <i>Review</i>), oder Register-einträge ohne berichtete Ergebnisse	A9
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren (palliative Erstlinientherapie).

Intervention

Anwendung von Durvalumab gemäß Fachinformation [7]:

Die empfohlene Dosierung von Durvalumab ist 1500 mg in Kombination mit Chemotherapie alle 3 Wochen (21 Tage) bis zu 8 Zyklen, gefolgt von 1500 mg alle 4 Wochen als Monotherapie. Die Behandlung mit Durvalumab erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Wenn Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie verabreicht wird, siehe die Verschreibungsinformationen der entsprechenden Chemotherapeutika für Dosierungsinformationen.

BTC-Patient:innen mit einem Körpergewicht von 36 kg oder weniger müssen eine gewichtsbasierte Dosis von 20 mg/kg von Durvalumab erhalten. In Kombination mit einer Chemotherapie-Dosis alle 3 Wochen (21 Tage), gefolgt von 20 mg/kg alle 4 Wochen als Monotherapie, bis sich das Körpergewicht auf über 36 kg erhöht hat.

Durvalumab wird als intravenöse Infusion in 0,9 % NaCl-Lösung oder 5 % Glukoselösung über 1 h gegeben. Die Verabreichung erfolgt vor der Chemotherapie am selben Tag.

Vergleichstherapie

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist *Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin* [8].

Behandlung gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL (*Off-Label-Use*) [9]:

Cisplatin sollte in der Dosierung 25 mg/m² Körperoberfläche (KOF) intravenös (i. v.) in 1000 ml 0,9 % NaCl-Lösung als einstündige Infusion gefolgt von 500 ml 0,9 % NaCl-Lösung über 90 Minuten i. v. verabreicht werden. Die intravenöse Infusion von Gemcitabin sollte in der Dosierung 1000 mg/m² KOF in 250 – 500 ml 0,9 % NaCl-Infusion über 30 Minuten erfolgen. Sowohl Cisplatin als auch Gemcitabin werden an den Tagen 1 und 8 der 21-tägigen Zyklen und somit zweimal pro Zyklus verabreicht.

In Abhängigkeit von der Toxizität der Behandlung sind ggf. Intervallverlängerungen oder Dosisreduktionen erforderlich.

Die Behandlung ist für maximal 8 Zyklen bzw. 24 Wochen geprüft. Sie sollte zudem bei Tumorprogression oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA [10] vorliegen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit.

Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerFO) [10].

Studiendauer

Die Behandlungsdauer wurde nicht eingeschränkt.

Studienstatus

Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, wurden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Sprache

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden [11].

Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts und Errata.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde jeweils eine individuell auf die Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie entwickelt.

Es wurde nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Durvalumab gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention und die Indikation verwendet und in MEDLINE und EMBASE der Studientyp mittels validierter Filter auf RCT eingeschränkt [12]. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Details der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Treffer der Suche wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um relevante RCT zu identifizieren. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wurde in folgenden Datenbanken

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)

- EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu)
- ICTRP (WHO) (<https://trialsearch.who.int/Default.aspx>)

jeweils mit einer auf die Suchoberfläche individuell adaptierte Suchstrategie durchgeführt. Durch die verwendeten Suchstrategien wurden keine allgemeinen Einschränkungen vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl befindet sich in Anhang 4-B. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die ausgeschlossenen Registereinträge sind im Anhang 4-D aufgeführt.

Ergänzend wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im *Clinical Data* Suchportal der *European Medicines Agency* (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (<https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu den bereits identifizierten Studien in die Bewertung einfließen.

Im Anwendungsgebiet biliäre Tumore wurde kein relevantes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Durvalumab identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden zunächst um Dubletten bereinigt und anschließend in zwei Schritten bewertet. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des *Abstracts* beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet, anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet und entsprechend dem Studienpool zugewiesen, oder unter Angabe eines Ausschlussgrunds verworfen. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Selektionsprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden um Dubletten bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt. Bei Diskrepanzen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden RCT wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht (CSR), dem Studienprotokoll (CSP) sowie dem statistischen Analyseplan (SAP).

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtete sich nach den Angaben der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Somit wurden folgende Verzerrungsaspekte untersucht:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Ärzt:innen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des *Intention to Treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ lag vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ wurde in der Bewertung des Ergebnisses für den Endpunkt

berücksichtigt. Die Klassifizierung diene zur Diskussion der Aussagesicherheit der vorliegenden Daten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Fragestellung relevanten Studie wurden extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Darstellung der RCT erfolgte dabei gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien wurden zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, da mit der TOPAZ-1-Studie eine direkt vergleichende RCT vorlag.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patienten herangezogen:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Ethnizität
- Region
- *Body-Mass-Index (BMI)*

Krankheitscharakteristika

- Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstatus und primäre Tumorlokalisierung
- Histologie

- Stadium der Erkrankung
- Aktivitätsstatus: *World Health Organisation/Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (WHO/ECOG-PS)*
- *Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression*
- MSI-Status (Mikrosatelliteninstabilität)
- Status Virushepatitis

Vorangegangene Anti-Tumorthapien

- Vorangegangene BTC-Behandlungen
- Zahl der vorangegangenen Chemotherapieregime
- Vorangegangene operative/interventionelle Eingriffe in Zusammenhang mit der untersuchten Erkrankung
- Vorangegangene(s) oder andauernde(s) Stenting oder Drainage der Gallenwege

Häufigste erlaubte Begleitmedikation

- Patient:innen mit erlaubter Begleitmedikation

Begleitende operative/interventionelle Eingriffe in Zusammenhang mit den Gallenwegen

- Stenting und Drainage
- Operationen in Zusammenhang mit der untersuchten Erkrankung

Anti-Tumorthapie nach dem Absetzen der Studienmedikation

- Patient:innen mit nachfolgender Anti-Tumorthapie

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (SD) sowie des Medians und der Angabe von Minimum (Min) und Maximum (Max) dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse berichtet. Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der TOPAZ-1-Studie erhoben und berücksichtigt:

Mortalität

- Gesamtüberleben inklusive des Anteils lebender Patienten 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen (ergänzend):
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - Dauer des Ansprechens (DoR)
 - Krankheitskontrollrate (DCR)
- Symptomatik und Gesundheitszustand
 - EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome
 - EQ-5D-5L VAS
 - Ergänzend: *Patient's Global Impression of Severity* (PGIS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
- EORTC QLQ-BIL21

Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)

- Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach SOC und PT:
 - Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie:
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
 - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

- Ergänzend: PRO-CTCAE

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente wurden im Folgenden dargestellt.

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

In der TOPAZ-1-Studie wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund operationalisiert. Zusätzlich wurde der Anteil lebender Patient:innen 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung gesondert dargestellt. Die Interpretation dieses Endpunktes ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunktes ist gegeben.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen [4, 5]. Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz, wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen [13]. Darüber hinaus ist dieser Endpunkt explizit in der Verfo des G-BA als patientenrelevant definiert [10].

Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Auch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die objektive Ansprechrate werden von der EMA in Kombination mit dem Gesamtüberleben als wichtige Parameter hinsichtlich der Beurteilung der Wirksamkeit eines Arzneimittels erachtet [4, 14, 15] und wurden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

Operationalisierung und Validität

Das progressionsfreie Überleben wurde in der TOPAZ-1-Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten bildgebend (Computertomographie [CT] oder Magnetresonanztomographie [MRT]) objektivierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, egal ob der:die Patient:in vor der Progression die Therapie abbrach oder eine andere Anti-Tumorthherapie erhielt. Die Beurteilung, ob eine Progression stattgefunden hat, erfolgte durch den:die Prüfärzt:in anhand einer aktuellen CT/MRT-Bildgebung entsprechend der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien Version 1.1 [16]. Progressionsfreies Überleben ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Das progressionsfreie Überleben wird deshalb häufig auch als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [17]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinisch und somit patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [18].

Patientenrelevanz

Bei dem Großteil der Patient:innen mit BTC kommt es unter Erstlinientherapie unvermeidbar zu einem Fortschreiten der Erkrankung [19]. Solch ein Progress ist für den:die Patient:in ein einschneidendes Ereignis, denn es kann sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik als auch der Lebensqualität bedeuten [20]. Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC können Symptome, welche aus lokalen aber auch systemischen Konsequenzen der Erkrankung resultieren, erleben. Dies kann die Lebensqualität beeinträchtigen. Aufgrund der aggressiven Natur des BTC und der häufig beeinträchtigten Lebensqualität bei Patient:innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist eine nachfolgende chemotherapeutische Behandlung nach Versagen der palliativen Erstlinientherapie oft nur schwer möglich oder onkologisch nicht indiziert [21]. Selbst unter Studienbedingungen erhielten nach derzeit S3-Leitlinien-gerechter Erstlinientherapie weniger als 50 % der Patient:innen eine nachfolgende Zweitlinientherapie [1, 22].

Auch beschränkt sich bei der Mehrzahl der BTC-Patient:innen durch die oft späte Diagnose in meist fortgeschrittenen Tumorstadien die Behandlung auf einen palliativen Ansatz (inklusive *Best Supportive Care*) [23]. Die primären Ziele der palliativen (Tumor-)Therapie sind die Verlängerung des Lebens und/oder die Kontrolle der Symptomatik [24]. Diese Therapieziele können nur dann adäquat beurteilt werden, wenn das Ansprechen des BTC auf die

Systemtherapie in regelmäßigen Abständen, in der Regel mittels Bildgebung (z.B. CT oder MRT), kontrolliert wird. Daraus leiten sich im Falle eines Therapieversagens weitere Behandlungsmaßnahmen ab, wie auch in den meisten Fällen die Beendigung der nicht mehr wirksamen Therapie. Die zeitliche Verzögerung des Tumorwachstums bzw. die effektive Tumorkontrolle ist somit für die Patient:innen von großer Relevanz, weil dadurch die Zeitspanne ohne belastende Nebenwirkungen einer Folgetherapie ausgedehnt werden kann. Darüber hinaus stellt die Angst vor dem Fortschreiten des Tumors eine starke psychosoziale Belastung für die Patient:innen dar [20]. Davon abgesehen konnte für Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC in der Erstlinie in Studien mit Gemcitabin-basierten und mit zielgerichteten Therapien eine starke Korrelation zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben gezeigt werden [25].

Morbidität: Tumoransprechen (ergänzend dargestellt)

Operationalisierung und Validität

Das Tumoransprechen beschreibt den direkten, bildgebend darstellbaren und damit objektivierbaren Effekt einer Behandlung auf die Tumormanifestation. In der TOPAZ-1-Studie wurde das Tumoransprechen über die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR) sowie die Krankheitskontrollrate (DCR) erhoben.

Die objektive Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil an Patient:innen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen (definiert nach RECIST 1.1) und basierte auf der Teilpopulation aller Patient:innen, die zu Baseline eine messbare Erkrankung aufwiesen.

Die Dauer des Ansprechens wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen bis zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder bis zum Tod, ohne dass es vorher zur Krankheitsprogression kam.

Die Krankheitskontrollrate wurde an zwei Zeitpunkten beurteilt, hierfür wurde der prozentuale Anteil an Patient:innen mit einem anhaltenden Tumoransprechen über 24 und/oder 32 Wochen betrachtet. Dabei wurde das beste objektivierbare Ansprechen d.h. komplettes oder partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung zu Grunde gelegt.

Die Beurteilung des Ansprechens der Tumoren erfolgte durch den:die Prüfarzt:in gemäß der RECIST-Kriterien; Version 1.1 [16].

Patientenrelevanz

Eine effektive Kontrolle beziehungsweise Reduktion der Tumorlast, darstellbar anhand des gemessenen Tumoransprechens, ist von immenser Bedeutung für die Patient:innen. Die Erhebung des Tumoransprechens ist in klinischen Studien der Onkologie eine etablierte Messgröße und stellt bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen ein valides Therapieziel dar [13]. Die EMA hält hierzu fest, dass das Tumoransprechen bei den meisten Krebserkrankungen als überzeugendes Maß für die Anti-Tumoraktivität eines Wirkstoffes

betrachtet werden kann [4]. Ziel der palliativen Therapie ist zudem, neben einer Verlängerung des Lebens, auch die Kontrolle der Symptomatik [24].

Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand/Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Symptomatik der Erkrankung und der Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen können in klinischen Studien standardisiert anhand von Fragebögen erfasst werden. In der TOPAZ-1-Studie wurde die patientenberichtete Symptomatik anhand des validierten Fragebogens QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), der von der EORTC entwickelt wurde, erfasst. Die Messung des Gesundheitszustandes erfolgte über die VAS des validierten Fragebogens EQ-5D-5L der internationalen Forschungsgruppe EuroQol. Ergänzend wurde der PGIS dargestellt. Die gesundheitsbezogene patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand des von der EORTC entwickelten validierten Fragebogens QLQ-BIL21 sowie anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des QLQ-C30 bewertet. Diese Fragebögen wurden gewählt, da sie validiert und anerkannt sind.

Operationalisierung und Validität

EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-BIL21

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Symptomatik und Lebensqualität onkologischer Patient:innen [26]. Er ist ein validiertes Instrument mit erwiesener inhaltlicher Validität und psychometrischen Eigenschaften zur Anwendung in klinischen Studien [27]. In der TOPAZ-1-Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Fünf Funktionsskalen: physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion
- Drei Symptomskalen: Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen
- Fünf einzelne Symptome: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö
- Eine Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung: finanzielle Schwierigkeiten
- Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität: globaler Gesundheitsstatus

Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen

Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. Im Rahmen der Symptomatik wurden, wie bereits zu Beginn erwähnt, die Symptomskalen und die Einzelsymptome sowie zusätzlich die finanzielle Auswirkung der Erkrankung betrachtet, im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus.

Der EORTC QLQ-BIL21 wurde speziell für das BTC entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert [28, 29]. Er wird begleitend zum EORTC QLQ-C30 eingesetzt und umfasst 21 Fragen zu BTC-spezifischen Symptomen. Höhere Werte stehen für eine schlechtere Lebensqualität. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Fünf Skalen: Schmerz, Fatigue, Gelbsucht, Angst, Essen
- Drei Einzelfragen: Nebenwirkungen der Behandlung, Drainage („Hatten Sie Schwierigkeiten mit Drainageschläuchen/-beuteln?“), Gewichtsverlust („Haben Sie sich Sorgen über Ihren Gewichtsverlust gemacht?“)

Die Auswertung der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-BIL21 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen [30]. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird für beide Fragebögen als klinisch relevant angesehen (Minimale klinisch relevante Veränderung [MID]) [31].

EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und stellt ein in onkologischen Studien weit verbreitetes [32] und valides Instrument zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands dar [33, 34]. Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert [35]. In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen bereits in zahlreichen Studien mit Krebspatient:innen eingesetzt [36, 37]. In der TOPAZ-1-Studie wurde die Version EQ-5D-5L verwendet [33].

Der EQ-5D-5L besteht aus der VAS und einem deskriptiven System. Anhand der VAS beurteilt der:die Patient:in seinen:ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). In einer Studie von Pickard et al. wurde für die EQ-5D-5L VAS bei onkologischen Patient:innen, eine MID von 7 oder 10 bestimmt [38]. Im vorliegenden Dossier werden entsprechend dem IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 [6] Analysen basierend auf einer MID von 15 dargestellt. Das deskriptive System des EQ-5D-5L beinhaltet fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus, welche zusammengefasst als Nutzwert für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden können. Im vorliegenden Dossier wurden nur die Ergebnisse der VAS dargestellt, die in der Nutzenbewertung regelhaft anerkannt wird.

PGIS – Gesundheitszustand

Der PGIS ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, mit welchem Patient:innen ihre Einschätzung der Schwere ihrer Krebs Symptome in den letzten 7 Tagen wiederkehrend ab Beginn der Studienmedikation erfassen können. Zur Beurteilung der Symptomschwere stehen den Patient:innen dabei folgende Antwortoptionen zur Verfügung [39]:

1. Keine Symptome
2. Sehr mild
3. Mild
4. Moderat
5. Schwer
6. Sehr schwer

Der PGIS wurde ergänzend zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und EQ-5D-5L VAS dargestellt.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist hierbei ein Sammelbegriff für den von den Patient:innen wahrgenommenen Einfluss einer Erkrankung und/oder ihrer Therapie auf den Alltag sowie auf physische, psychische und soziale Funktionen sowie das Wohlbefinden [40]. Neben der mittel- und langfristigen Senkung der Mortalität und Morbidität ist vor allem die Erhöhung/der Erhalt der Lebensqualität eines der Hauptziele bei der palliativen Behandlung von Patient:innen mit BTC [3]. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen von BTC-Patient:innen, welche aus lokalen und systemischen Auswirkungen der Erkrankung resultieren können, zählen z. B. Gelbsucht, Bauchschmerzen, Juckreiz, Übelkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Fatigue. Diese Symptome beeinträchtigen nicht nur die Lebensqualität direkt, sondern auch das emotionale Wohlbefinden sowie psychische und kognitive Funktionen. Insbesondere Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC zeigen in Studien häufig schon von Beginn an eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität [21].

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels für die Therapie von Patient:innen mit BTC sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden. Auch das IQWiG stuft die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung ein [5].

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In der TOPAZ-1-Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Gabe der letzten

Studienmedikation, bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie, bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 24. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand der CTCAE Version 5 eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der TOPAZ-1-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgte sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA-SOC und -PT bzw. auf Kategorieebene:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3
- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3
- Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach SOC und PT:
 - Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
 - Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
 - Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT:
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (*Grouped Term*, GT)

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie
- Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Zusätzlich wurde in der TOPAZ-1-Studie der *Patient Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE)-Fragebogen erhoben, um die Verträglichkeit der Behandlung aus Patientensicht anhand folgender Kategorien zu erfassen: Auftreten, Häufigkeit und Schweregrad von Symptomen sowie Beeinträchtigung der üblichen oder täglichen Aktivitäten durch Symptome innerhalb der letzten 7 Tage. Folgende 10 Fragen des PRO-CTCAE-Fragebogens zu ausgewählten Symptomen wurden den Patient:innen in der TOPAZ-1-Studie gestellt:

- Schweregrad der Wunden im Mund oder Rachen
- Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten durch Mund- und Rachenwunden
- Schweregrad der Kurzatmigkeit
- Beeinträchtigung der gewohnten Aktivitäten durch Kurzatmigkeit
- Schweregrad des Hustens
- Beeinträchtigung durch Husten
- Ausschlag (ja/nein)
- Haarausfall
- Schweregrad des Taubheitsgefühls oder Kribbelns in Händen oder Füßen
- Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Händen oder Füßen

Patientenrelevanz

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) unterstrichen [41, 42]. Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens

beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet [6].

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Grundlage für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte war das *Full Analysis Set* (FAS), das nach ITT-Prinzip ausgewertet wurde. Das FAS umfasste alle randomisierten Patienten aus der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte, unabhängig davon, welche Behandlung die Patienten tatsächlich erhielten.

In die für dieses Dossier durchgeführten Analysen wurden nicht nur die individuellen Patientendaten von Patient:innen der globalen Kohorte der Studie TOPAZ-1 einbezogen, sondern außerdem Daten zusätzlicher Patient:innen, die in Zentren in China behandelt wurden (China-Erweiterungskohorte). Im vorliegenden Dossier wird die gepoolte Analyse dargestellt. Für die globale Kohorte liegt ein klinischer Studienbericht vor [43]. Die China-Erweiterungskohorte wird nach den Anforderungen der *China Food and Drug Administration* separat ausgewertet, es liegt jedoch kein separater klinischer Studienbericht vor.

Die Analysen des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens basieren auf dem FAS der gepoolten Analyse. In die ergänzende Analyse der objektiven Ansprechrate wurde die Teilpopulation des FAS eingeschlossen, in der zu Beginn eine messbare Erkrankung vorlag. Für die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierte die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung auf allen Patienten des FAS.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem *Safety Analysis Set* (SAS) der gepoolten Analyse. Das SAS umfasste alle randomisierten Patienten aus der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Datenschnitte

Alle Analysen basieren auf dem jeweils aktuellsten Datenschnitt. Die Analysen zum Gesamtüberleben und zu den unerwünschten Ereignissen basieren auf dem Datenschnitt vom 25. Februar 2022 (globale Kohorte) und dem Datenschnitt vom 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte). Alle Auswertungen zu den weiteren Endpunkten inklusive der PRO-CTCAE wurden auf Basis des Datenschnitts vom 11. August 2021 (globale Kohorte) und des Datenschnitts vom 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte) durchgeführt (vgl. Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Im Dossier dargestellte Datenschnitte pro Endpunktdimension

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Globale Kohorte	China-Erweiterungskohorte
Mortalität: Gesamtüberleben	25. Februar 2022	14. Oktober 2022
Morbidität: PFS, Tumoransprechen (ergänzend dargestellt), Symptomatik und Gesundheitszustand	11. August 2021	14. Oktober 2022
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	11. August 2021	14. Oktober 2022
Unerwünschte Ereignisse	25. Februar 2022	14. Oktober 2022
Unerwünschte Ereignisse: PRO-CTCAE (ergänzend dargestellt)	11. August 2021	14. Oktober 2022
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Darstellung der Analysen

Für Ereigniszeitanalysen wurden als Effektschätzer HR inklusive KI und p-Wert dargestellt. Darüber hinaus wurde für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive 95%-KI angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Für unerwünschte Ereignisse wurden Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bzw. nach Kategorie, in denen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments in Anhang 4-G abgelegt. Für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse sind die Ergebnisse für einzelne PT innerhalb einer Kategorie (GT) in Anhang 4-G dargestellt.

Für die dichotomen Operationalisierungen objektive Ansprechrate und PRO-CTCAE wurden OR, RR und RD (in %) mit zugehörigem KI und p-Wert dargestellt.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline mittels *Mixed Model Repeated Measures* (MMRM) wurde ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

Detailliertere Angaben zu den verwendeten statistischen Modellen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da mit der TOPAZ-1-Studie nur eine direkt vergleichende RCT im Anwendungsgebiet vorliegt. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der darauf basierenden Schlussfolgerungen bei einer Variation methodischer Faktoren. Solche Analysen ergeben sich z. B. bezüglich des gewählten statistischen Modells, hinsichtlich der Ersetzung fehlender Werte, der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation.

Für das vorliegende Dossier wurde für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-BIL21 und den EQ-5D-5L VAS jeweils die mittlere Veränderung gegenüber Baseline für alle *Post-Baseline-Scores* jeder Visite mittels MMRM und der Unterschied der mittleren Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen analysiert. Dazu wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach *Hedges' g* angegeben. Die Analyse basierte auf allen Patient:innen mit einem auswertbaren *Baseline-Score* und mindestens einem *Post-Baseline-Score* und dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte). Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Score-Mittelwerte \pm Standardabweichung pro Visite mit Angabe der Anzahl an Patient:innen mit verfügbarem Score.

Die Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse der TOPAZ-1-Studie wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Potenzielle Effektmodifikationen wurden mittels Interaktionstests ermittelt.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppen betrachtet:

- Alter zur Randomisierung (< 65 Jahre versus \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Region (Asien versus Rest der Welt)
- PD-L1-Expression (hoch [\geq 1 %] versus niedrig [$<$ 1 %])
- Ethnie (asiatisch versus nicht-asiatisch)
- WHO/ECOG-PS zum Screening (0 versus 1)
- Stadium der Erkrankung (lokal fortgeschritten versus metastasiert)
- Mikrosatelliteninstabilität (hoch [Score \geq 8,5] versus stabil [Score $<$ -4,0])
- Krankheitsstatus (initial nicht resezierbar versus Rezidivkrankung)
- Primäre Tumorlokalisierung (eCCA versus iCCA versus Gallenblasenkarzinom)

Gemäß VerFO sollen neben den im CSP präspezifizierten Subgruppenanalysen auch die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte berücksichtigt werden. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppen Länder und Zentren wurde aufgrund der großen Anzahl an Zentren und Ländern die im CSP präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Zur Abbildung der Krankheitsschwere wird hier die Subgruppe Stadium der Erkrankung herangezogen.

Für die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, PD-L1-Expression, Ethnie, WHO/ECOG-PS, Stadium der Erkrankung, Mikrosatelliteninstabilität, Krankheitsstatus und primäre Tumorlokalisierung wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet [43].

Die Subgruppenanalysen wurden für die Hauptanalysen (Gesamtüberleben [OS], progressionsfreies Überleben [PFS], Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D-5L VAS sowie für unerwünschte Ereignisse) durchgeführt.

Generelles Vorgehen bei Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend großer Patienten- und Fallzahl durchgeführt. Dazu muss gemäß des Methodenpapiers des IQWiG jede der Subgruppen mindestens 10 Patient:innen umfassen und es mussten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [6]. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert $<$ 0,05 kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. In diesem Fall erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen. Die Beurteilung und Interpretation

der Ergebnisse von Subgruppenanalysen erfolgte in Hinblick auf die Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion). Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, d. h. es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Im Falle von Effektmodifikationen wurden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert und deren Relevanz diskutiert. Eine Effektmodifikation wurde nur dann als fazitrelevant angesehen, wenn entgegengerichtete statistisch signifikante Effekte in den einzelnen Subgruppen vorlagen.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [6]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ als Kovariablen. Für die Analyse binärer Daten mittels logistischer Regression basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem Likelihood-Ratio-Test, der ein Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ als Kovariablen zu einem reduzierten Modell ohne Interaktionsterm vergleicht.

Für die ergänzend dargestellten Endpunkte Tumoransprechen und PRO-CTCAE wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da mit der TOPAZ-1-Studie eine direkt vergleichende RCT vorliegt. Daher wurde auf eine Beschreibung der Methodik zu indirekten Vergleichen verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMMUCHEC	nein	nein (wird als ESR unterstützt)	laufend	bis zur Progression	<u>Studienarm 1:</u> Durvalumab + Tremelimumab + Gemcitabin <u>Studienarm 2:</u> Durvalumab + Tremelimumab + Gemcitabin/Cisplatin <u>Studienarm 3:</u> Gemcitabin/ Cisplatin <u>Studienarm 4:</u> Durvalumab + Tremelimumab + Gemcitabin/Cisplatin <u>Studienarm 5:</u> Durvalumab + Gemcitabin/Cisplatin
TOPAZ-1	ja	ja	laufend	bis zur Progression	<u>Studienarm 1:</u> Durvalumab + Gemcitabin/ Cisplatin <u>Studienarm 2:</u> Placebo + Gemcitabin/Cisplatin
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-4 haben den Stand vom 04.01.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IMMUCHEC	E2: Die Behandlung mit Durvalumab erfolgte nicht gemäß Fachinformation, da die Zyklusdauer der Durvalumabtherapie abweicht (Durvalumab in der Monotherapie-Behandlungsphase: 1500 mg an Tag 1; alle 3 Wochen statt alle 4 Wochen bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit oder bis zum Absetzen der Behandlung).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

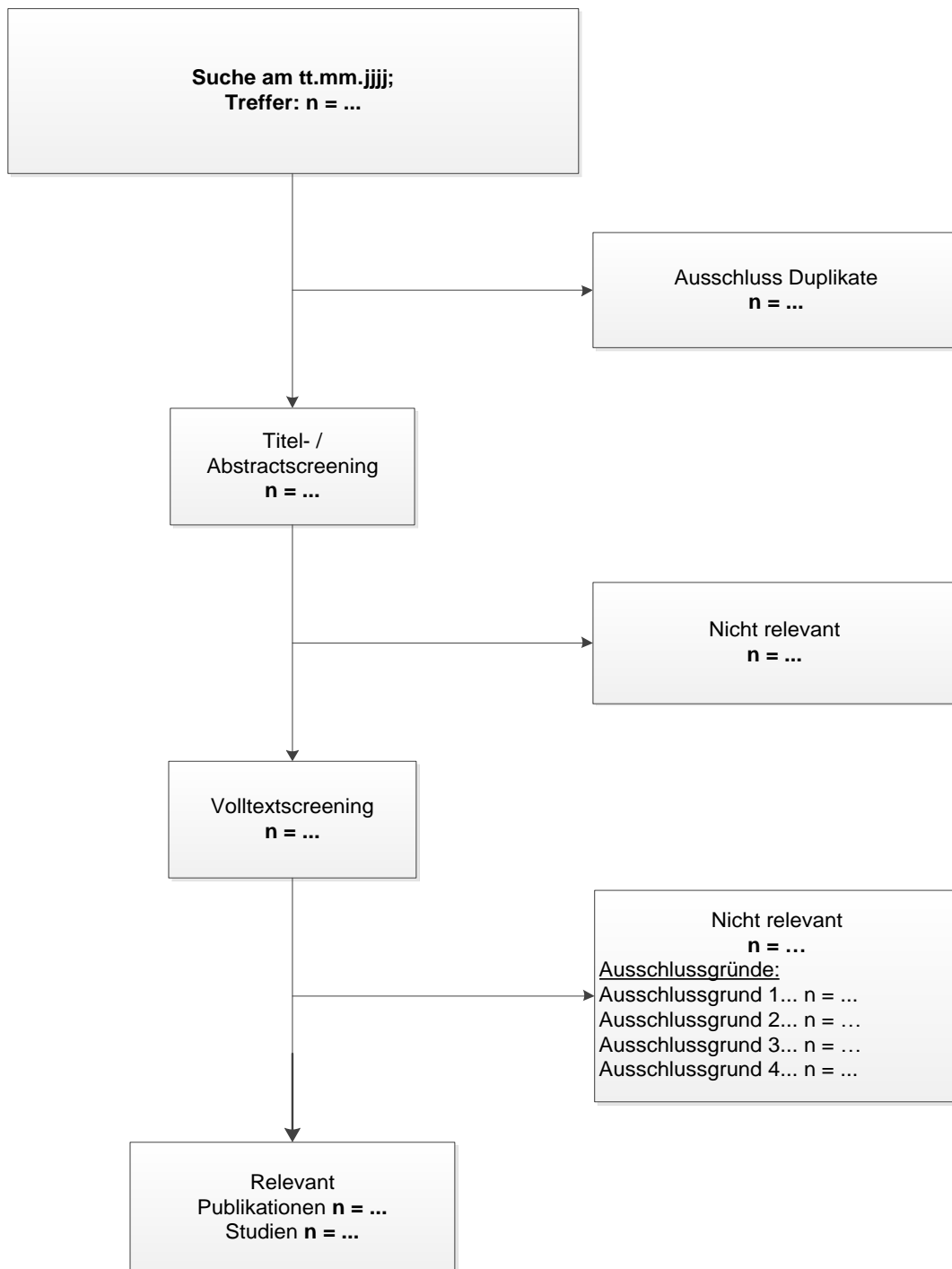


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde zuletzt am 03.01.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 98 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und *Abstracts* der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Anschließend wurden 26 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C). In Abbildung 2 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche konnte kein für die Nutzenbewertung geeigneter Volltext identifiziert werden. Zur Studie TOPAZ-1 existiert eine Vollpublikation, publiziert in der neuen Zeitschrift „NEJM Evidence“ [44], diese Publikation ist jedoch derzeit (Stand der Suche: 03.01.2023) aufgrund noch nicht erfolgter Indizierung weder in MEDLINE noch EMBASE noch Cochrane auffindbar und konnte somit im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Zur Studie TOPAZ-1 wurden mehrere Registereinträge [45, 46] sowie Konferenzabstracts [47-58] identifiziert, die jedoch im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche über das Ein-/Ausschlusskriterium 9 (Publikationstyp) ausgeschlossen wurden.

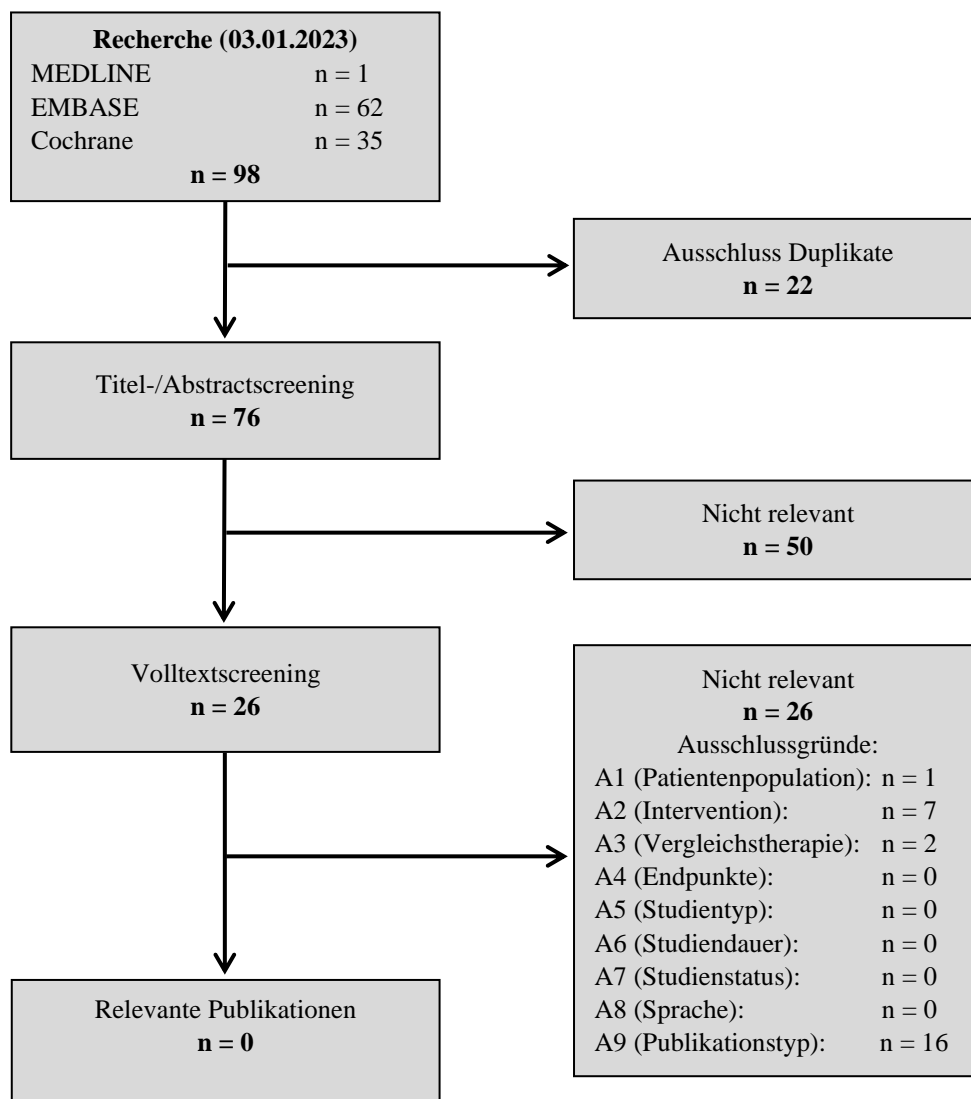


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TOPAZ-1	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT03875235 [59] <u>EU-CTR:</u> 2018-004688-30 [60] <u>WHO ICTRP:</u> NCT03875235 [61] EUCTR2018-004688-30 [62] CTRI/2020/08/027208 [63] JPRN-JapicCTI-194806 [64]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-6 bildet den Stand der Studienregister am 02.01.2023 ab.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 65 Registereinträge für 27 Studien identifiziert. Die Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Dabei konnte die RCT TOPAZ-1 identifiziert werden.

Nach Identifikation der Studie TOPAZ-1 wurde in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen gesucht. Dabei konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-7 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 05.01.2023 ab.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
TOPAZ-1	ja	ja	nein	ja [43]	ja [59-64]	ja ^e [44]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Es existiert eine Vollpublikation zur Studie TOPAZ-1, publiziert in der neuen Zeitschrift „NEJM Evidence“. Diese Publikation ist derzeit (Stand der Suche: 03.01.2023) weder in MEDLINE noch EMBASE noch Cochrane gelistet und konnte somit im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TOPAZ-1	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC (iCCA, eCCA, GBC), bisher unbehandelt sofern nicht resezierbar, oder metastasiert bei initialer Diagnose; ohne vorhergehende Behandlung; Rezidive >6 Monate nach kurativer Operation oder adjuvanter Therapie; ECOG-PS 0 oder 1	Durvalumab + Gem/Cis (n=405) Placebo + Gem/Cis (n=405)	<u>Screening-Phase:</u> 4 Wochen <u>Behandlungsdauer:</u> Behandlung mit Durvalumab/Placebo + Gem/Cis bis zu 8 Zyklen (24 Wochen); anschließende Gabe von Durvalumab/Placebo als Monotherapie einmal alle 4 Wochen bis zur klinischen Progression oder inakzeptabler Toxizität <u>Follow-up:</u> Patient:innen, welche die Behandlung abbrechen (unabhängig vom Grund) wurden in das <i>Follow-up</i> eingeschlossen. Alle Patient:innen wurden bis zum Studienende hinsichtlich des	Es wurden Patient:innen aus 17 Ländern randomisiert. Asien (Südkorea, Thailand, Japan, Taiwan, Indien, China, Hongkong), Europa (Frankreich, Großbritannien, Polen, Italien, Russland, Türkei, Bulgarien), Nordamerika (USA), Südamerika (Argentinien, Chile) <u>Globale Kohorte:</u> Erster:erste Patient:in eingeschlossen: 16.04.2019 Letzter:letzte Patient:in eingeschlossen: 11.12.2020	<u>Primärer Endpunkt</u> OS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> PFS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, PRO-CTCAE, PGIS, EQ-5D VAS; Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Überlebens nachverfolgt.</p> <p><u>Datenschnitt der IA-1:</u> 18.12.2020 (primärer Endpunkt: ORR)</p> <p><u>Datenschnitt der IA-2:</u> 11.08.2021 (primärer Endpunkt: OS)</p> <p><u>Datenschnitt des 6.5- Monats-Update:</u> 25.02.2022 (primärer Endpunkt: OS)</p> <p><u>Datenschnitt der China- Erweiterungskohorte:</u> 14.10.2022 (primärer Endpunkt OS)</p>	<p><u>China-Erwei- terungskohorte:</u> Erster:erste Patient:in eingeschlossen: 11.09.2020 Letzter:letzte Patient:in eingeschlossen: 20.11.2021</p>	
<p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [43]</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TOPAZ-1	<p>• Durvalumab 1.500 mg via i. v. Infusion</p> <p>• Gemcitabin (1.000 mg/m² KOF) und Cisplatin (25 mg/m² KOF) via i. v. Infusion</p> <p>Durvalumab + Gem/Cis alle 3 Wochen für bis zu 8 Zyklen (Durvalumab an Tag 1, Gem/Cis an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus)</p> <p>Nach Abschluss der Behandlung mit Gem/Cis wurde Durvalumab als Monotherapie einmal alle 4 Wochen bis zur klinischen Progression (oder RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression) verabreicht, außer es kam zu inakzeptabler Toxizität, das Einverständnis wurde widerrufen oder ein anderes Abbruchkriterium wurde erfüllt.</p>	<p>• Placebo Sterile Lösung mit 0,9 % (w/v) Kochsalzlösung oder 5 % (w/v) Dextrose entsprechend des Volumens, welches im Durvalumab-Studienarm gegeben wurde via i. v. Infusion</p> <p>• Gemcitabin (1.000 mg/m² KOF) und Cisplatin (25 mg/m² KOF) via i. v. Infusion</p> <p>Placebo + Gem/Cis alle 3 Wochen für bis zu 8 Zyklen (Placebo Tag 1, Gem/Cis an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus)</p> <p>Nach Abschluss der Behandlung mit Gem/Cis wurde Placebo als Monotherapie einmal alle 4 Wochen bis zur klinischen Progression (oder RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression) verabreicht, außer es kam zu inakzeptabler Toxizität, das Einverständnis wurde widerrufen oder ein anderes Abbruchkriterium wurde erfüllt.</p>	<p>Für Patient:innen mit einem Gewicht ≤ 30 kg war eine gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg für Durvalumab oder Placebo vorgesehen.</p> <p>Während der Behandlungsphase konnten Patient:innen mit initialer nach RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression, welche klinisch stabil sind, die Behandlung nach eigenem und prüfärztlichem Ermessen fortführen, solange dies als klinischer Nutzen für den:die Patient:in erachtet wurde.</p> <p>Wurde die Behandlung mit Gem/Cis aufgrund von ursächlicher Toxizität vor Abschluss von Zyklus 8 abgebrochen, konnte nach prüfärztlichem Ermessen die Behandlung mit Durvalumab- oder Placebo-Monotherapie (alle 4 Wochen) fortgeführt werden, sobald sich die Toxizität auf ≤ Grad 2 abschwächte.</p> <p><u>Die folgenden Medikamente waren als Begleitmedikation verboten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede andere Prüftherapie als die Studienmedikation zur Behandlung von Tumoren • Andere monoklonale Antikörper gegen CTLA-4, PD-1 oder PD-L1, als die in der Studie untersuchten. • Jede andere gleichzeitig verabreichte Chemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie sowie biologische oder hormonale Therapie zur onkologischen Behandlung als die Prüftherapie. Die begleitende Verwendung von Hormonen für nicht mit dem Tumor in Zusammenhang stehende medizinische Gegebenheiten (z. B. Insulin für Diabetes und Hormonersatztherapie) war akzeptabel. Die lokale Behandlung isolierter Läsionen, außer Zielläsionen, mit palliativer Intention war akzeptabel (z. B. Bestrahlung bei Knochenmetastasierung).

Studie	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Abgeschwächte Lebendimpfstoffe (Sollten bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht verabreicht werden.) • Immunsuppressiva, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: systemische Corticosteroide (Prednison oder Äquivalente) in Dosierungen von > 10 mg/Tag, Methotrexat, Azathioprin und Tumor-Nekrose-Faktor-α-Blocker. (Sollten nicht als Begleitmedikation oder als Vortherapie verabreicht werden.) <p>Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von Immunsuppressiva zur Behandlung unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Studienmedikation • Kurzzeitige Prämedikation für Patient:innen, die Gem/Cis erhielten, wenn die Fachinformation für das Arzneimittel den Einsatz von Steroiden für dokumentierte Hypersensitivitätsreaktionen vorschrieb. • Verwendung bei Patient:innen mit Kontrastmittelallergien • Verwendung von inhalierbaren, oberflächlich angewendeten und intranasalen Corticosteroiden • Zeitweilige Anwendung von Steroiden war gestattet, wenn dies klinisch indiziert war und als essentiell für die Behandlung von nicht mit der Immuntherapie in Zusammenhang stehenden Ereignissen erachtet wurde (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bestrahlung, Übelkeit).

Studie	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> EGFR TKIs (Sollten nicht als Begleitmedikation gegeben werden. und in den ersten 90 Tagen nach der letzten Dosis von Durvalumab mit Vorsicht eingesetzt werden.) Pflanzliche und natürliche Heilmittel, welche immunsupprimierende Eigenschaften aufweisen könnten (Sollten ohne Zustimmung des Sponsors nicht als Begleitmedikation gegeben werden.)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [43]			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Demografische Charakteristika – FAS-Population ^a		
N	405	405
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	61,8 (10,54)	61,7 (10,91)
Median (Minimum; Maximum)	64,0 (20; 84)	63,0 (27; 85)
Altersgruppen, n (%)		
< 65 Jahre	220 (54,3)	230 (56,8)
≥ 65 – < 75 Jahre	142 (35,1)	128 (31,6)
≥ 75 Jahre	43 (10,6)	47 (11,6)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	199 (49,1)	208 (51,4)
Weiblich	206 (50,9)	197 (48,6)
Ethnie, n (%)		
Asiatisch	249 (61,5)	262 (64,7)
Weiß	131 (32,3)	124 (30,6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	8 (2,0)	6 (1,5)
Indigene Bevölkerung Amerikas oder Alaskas	0	1 (0,2)
Andere	17 (4,2)	12 (3,0)

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Gruppe		
Ethnizität, n (%)		
Nicht hispanisch oder Latino	377 (93,1)	386 (95,3)
Hispanisch oder Latino	27 (6,7)	19 (4,7)
Fehlend	1 (0,2)	0
Region^b, n (%)		
Asien	242 (59,8)	257 (63,5)
Rest der Welt	163 (40,2)	148 (36,5)
BMI (kg/m²), n	402	402
Mittelwert (SD)	24,4 (4,94)	24,5 (4,86)
BMI Kategorien (kg/m²), n (%)		
Untergewicht (< 18,5)	26 (6,4)	22 (5,4)
Normalgewicht (≥ 18,5 bis < 25,0)	231 (57,0)	227 (56,0)
Übergewicht (≥ 25,0 bis < 30,0)	99 (24,4)	106 (26,2)
Adipositas (≥ 30,0)	46 (11,4)	47 (11,6)
Fehlend	3 (0,7)	3 (0,7)
Krankheitscharakteristika – FAS Population^a		
N	405	405
Stratifizierungsfaktoren, n (%)		
Initial nicht resezierbar	329 (81,2)	334 (82,5)
iCCA	211 (52,1)	214 (52,8)
eCCA	39 (9,6)	39 (9,6)
GBC	79 (19,5)	81 (20,0)
Rezidivkrankung	76 (18,8)	70 (17,3)
iCCA	25 (6,2)	21 (5,2)
eCCA	34 (8,4)	32 (7,9)
GBC	17 (4,2)	17 (4,2)
Primäre Tumorlokalisierung		
iCCA	236 (58,3)	235 (58,0)
eCCA	73 (18,0)	72 (17,8)
GBC	96 (23,7)	98 (24,2)

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Gruppe		
Histologie ^c, n (%)		
Adenokarzinom	372 (91,9)	373 (92,1)
Adenosquamöses Karzinom	3 (0,7)	3 (0,7)
Papilläres Adenokarzinom	2 (0,5)	0
Muzinöses Adenokarzinom	1 (0,2)	1 (0,2)
Zystadenokarzinom des Gallengangs	6 (1,5)	2 (0,5)
Andere	16 (4,0)	22 (5,4)
Fehlend	5 (1,2)	4 (1,0)
Stadium der Erkrankung ^c, n (%)		
Lokal fortgeschritten ^d	55 (13,6)	73 (18,0)
Metastasiert ^e	350 (86,4)	331 (81,7)
Fehlend	0	1 (0,2)
Aktivitätsstatus: WHO/ECOG-PS ^f, n (%)		
Normale Aktivität (0)	189 (46,7)	185 (45,7)
Eingeschränkte Aktivität (1)	216 (53,3)	220 (54,3)
PD-L1-Expression, n (%)		
Hoch (TAP ^g ≥ 1 %)	239 (59,0)	251 (62,0)
Niedrig/negativ (TAP ^g < 1 %)	119 (29,4)	117 (28,9)
Fehlend	47 (11,6)	37 (9,1)
MSI-Status, n (%)		
Hoch	3 (0,7)	2 (0,5)
Stabil	160 (39,5)	168 (41,5)
Fehlend ^h	242 (59,8)	235 (58,0)
Status Virushepatitis ⁱ, n (%)		
Keine virale Hepatitis	212 (52,3)	204 (50,4)
Jede virale Hepatitis B	106 (26,2)	111 (27,4)
Vorangegangene Hepatitis C	8 (2,0)	11 (2,7)
Fehlend	84 (20,7)	83 (20,5)
Vorangegangene Anti-Tumorthérapien – FAS-Population ^a		
N	405	405
Vorangegangene BTC-Behandlungen ^j, n (%)		
Chemotherapie	24 (5,9)	33 (8,1)
Zytotoxische Chemotherapie	24 (5,9)	33 (8,1)
Andere	2 (0,5)	0
Bestrahlung	11 (2,7)	8 (2,0)

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Gruppe		
Zahl der vorangegangenen Chemotherapieregime, n (%)		
0	381 (94,1)	372 (91,9)
1	23 (5,7)	31 (7,7)
2	1 (0,2)	2 (0,5)
Vorangegangene operative/interventionelle Eingriffe in Zusammenhang mit der untersuchten Erkrankung (außer Stenting und Drainage der Gallenwege) ^k, n (%)	100 (24,7)	105 (25,9)
Kurative Chirurgie	75 (18,5)	70 (17,3)
Hepatektomie	47 (11,6)	32 (7,9)
Cholezystektomie	33 (8,1)	27 (6,7)
Choledochektomie	13 (3,2)	6 (1,5)
Pancreaticoduodenektomie	12 (3,0)	22 (5,4)
Hepaticojejunostomie	10 (2,5)	3 (0,7)
Choledochenterostomie	3 (0,7)	2 (0,5)
Operation der Gallenwege	2 (0,5)	4 (1,0)
Leberoperation	2 (0,5)	0
Duodenektomie	1 (0,2)	0
Operation der Gallenblase	0	2 (0,5)
Nicht-kurative Chirurgie	25 (6,2)	35 (8,6)
Cholezystektomie	18 (4,4)	26 (6,4)
Hepatektomie	10 (2,5)	10 (2,5)
Choledochektomie	1 (0,2)	3 (0,7)
Duodenektomie	1 (0,2)	0
Hepaticojejunostomie	1 (0,2)	0
Leberoperation	1 (0,2)	0
Pancreaticoduodenektomie	1 (0,2)	0
Choledochenterostomie	0	1 (0,2)

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Vorangegangene(s) oder andauernde(s) Stenting oder Drainage der Gallenwege^k, n (%)	63 (15,6)	61 (15,1)
Einführung eines Stents der Gallenwege	38 (9,4)	29 (7,2)
Einführung eines biliären Katheters	17 (4,2)	22 (5,4)
Cholangiostomie	10 (2,5)	17 (4,2)
Biliäre Sphincterectomie	4 (1,0)	3 (0,7)
Pancreatobiliäre Sphincterectomie	2 (0,5)	0
Dilatation der Gallengänge	1 (0,2)	1 (0,2)
Cholezystostomie	1 (0,2)	0
Choledochostomie	1 (0,2)	0
Entfernung eines Stents der Gallenwege	0	1 (0,2)
Biliäre Anastomose	0	1 (0,2)
Entfernung eines biliären Katheters	0	2 (0,5)
Platzierung eines Pankreas-Stents	0	1 (0,2)
Häufigste erlaubte Begleitmedikation – FAS-Population^a		
N	405	405
Patient:innen mit erlaubter Begleitmedikation^l, n (%)	404 (99,8)	404 (99,8)
Serotonin (5HT3) Antagonisten	350 (86,4)	343 (84,7)
Glucocorticoide	292 (72,1)	276 (68,1)
Protonenpumpeninhibitoren	214 (52,8)	216 (53,3)
Propulsiva	210 (51,9)	199 (49,1)
Elektrolytlösungen	160 (39,5)	138 (34,1)
Anilide	157 (38,8)	144 (35,6)
Osmolytisch wirkende Abführmittel	148 (36,5)	152 (37,5)
Andere Antiemetika	144 (35,6)	140 (34,6)
Koloniestimulierende Faktoren	142 (35,1)	156 (38,5)
Natürliche Opiumalkaloide	121 (29,9)	134 (33,1)
Andere Blutprodukte	119 (29,4)	99 (24,4)
Sulfonamide	112 (27,7)	98 (24,2)

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Begleitende operative/interventionelle Eingriffe in Zusammenhang mit den Gallenwegen – FAS-Population^a		
N	405	405
Stenting und Drainage^k, n (%)	66 (16,3)	71 (17,5)
Einführung eines Stents der Gallenwege	36 (8,9)	32 (7,9)
Einführung eines biliären Katheters	34 (8,4)	33 (8,1)
Cholangiostomie	9 (2,2)	25 (6,2)
Entfernung eines biliären Katheters	4 (1,0)	6 (1,5)
Biliäre Sphinkterektomie	1 (0,2)	0
Entfernung eines Stents der Gallenwege	0	1 (0,2)
Drainage des Pankreasgangs	0	1 (0,2)
Platzierung eines Pankreas-Stents	0	1 (0,2)
Operationen in Zusammenhang mit der untersuchten Erkrankung^k, n (%)	7 (1,7)	6 (1,5)
Hepatektomie	5 (1,2)	4 (1,0)
Cholecystektomie	3 (0,7)	3 (0,7)
Hepatikojejunostomie	1 (0,2)	0
Choledohektomie	0	1 (0,2)
Anti-Tumorthherapie nach dem Absetzen der Studienmedikation – FAS-Population^a		
N	405	405
Patient:innen mit nachfolgender Anti-tumorthherapie^m, n (%)	171 (42,2)	192 (47,4)
Zytotoxische Chemotherapie	152 (37,5)	165 (40,7)
Zielgerichtete Therapie	26 (6,4)	31 (7,7)
Immuntherapie	19 (4,7)	26 (6,4)
Taxanchemotherapie	10 (2,5)	17 (4,2)
Antiangiogene Chemotherapie	4 (1,0)	2 (0,5)
Andere	23 (5,7)	35 (8,6)
<p>a: Die FAS-Population umfasste alle randomisierten Patient:innen (globale Kohorte + China-Erweiterungskohorte) und wurde gemäß ITT-Prinzip ausgewertet.</p> <p>b: Die Region entspricht der Lokalisation des entsprechenden Randomisierungszentrums.</p> <p>c: Erhoben zur initialen Diagnose.</p> <p>d: Lokal fortgeschritten: Patient:innen mit lediglich lokal fortgeschrittenem Tumor.</p> <p>e: Metastasiert: Patient:innen mit jeglichen Metastasen.</p> <p>f: Erhoben zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.</p> <p>g: TAP entspricht dem TIP-Score.</p> <p>h: Ein fehlender MSI-Status beinhaltet Patient:innen mit unbekanntem MSI-Status und Patient:innen deren MSI-Status nicht getestet wurde.</p> <p>i: Erhoben zur Baseline.</p>		

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
<p>j: Patient:innen können unter mehreren BTC-Behandlungen aufgeführt sein, wenn sie mehr als eine vorangegangene Behandlung erhielten.</p> <p>k: Patient:innen mit mehreren Eingriffen in einem PT werden innerhalb des PT einmal gezählt. Patient:innen mit Eingriffen in mehr als einem PT werden einmal pro PT gezählt.</p> <p>l: Schließt Medikationen ein, welche vor Randomisierung begannen, aber noch andauern. Dargestellt sind alle Begleitmedikationen nach ATC-Klassifikation, welche bei $\geq 25\%$ der Patient:innen insgesamt eingesetzt wurden. Alle Begleitmedikationen nach ATC-Klassifikation und generischer Bezeichnung sind in Anhang 4-G dargestellt (Tabelle 4.15)</p> <p>m: Therapien nach dem Absetzen der Studienmedikation. Patient:innen können mehr als eine Therapie erhalten.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 4.3 bis Tabelle 4.12</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die TOPAZ-1-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Durvalumab + Gem/Cis) gegenüber Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Placebo + Gem/Cis). In die Studie wurden 685 erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre) in der globalen Kohorte (darunter 5 chinesische Patient:innen) und weitere 125 chinesische Patient:innen in einer China-Erweiterungskohorte mit vorher unbehandeltem nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BTC (iCCA, eCCA und GBC) und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Auch Patient:innen, welche mehr als 6 Monate nach einer chirurgischen Operation oder dem Abschluss einer adjuvanten Therapie ein Rezidiv entwickelten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Patient:innen mussten zudem eine adäquate Organ- sowie Knochenmarksfunktion aufweisen und jegliche klinisch signifikante Obstruktion der Gallenwege musste vor Randomisierung behoben sein.

Das primäre Ziel der Studie TOPAZ-1 war die Demonstration der Überlegenheit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Placebo mit Gemcitabin und Cisplatin hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

In die für dieses Dossier durchgeführten Analysen wurden nicht nur die individuellen Patientendaten von Patient:innen der globalen Kohorte der Studie TOPAZ-1 einbezogen, sondern außerdem Daten zusätzlicher Patient:innen, die in Zentren in China behandelt wurden (China-Erweiterungskohorte). Im vorliegenden Dossier wird die Analyse basierend auf den gepoolten patientenindividuellen Daten dargestellt. Für die globale Kohorte liegt ein klinischer Studienbericht vor [43]. Die China-Erweiterungskohorte wird nach den Anforderungen der *China Food and Drug Administration* separat ausgewertet, es liegt jedoch kein separater klinischer Studienbericht vor.

Randomisierung

Patient:innen wurden mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS)/ interaktiven Webdialogsystems (IWRS) im Verhältnis 1:1 einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt: Studienarm A) Durvalumab + Gem/Cis [n=405] oder Studienarm B) Placebo + Gem/Cis [n=405].

Die Randomisierung war stratifiziert nach Krankheitsstatus (initial inoperabel versus Rezidivkrankung) und primärer Tumorlokalisation (iCCA versus eCCA versus GBC). In der globalen Kohorte wurde der:die erste Patient:in am 16. April 2016 eingeschlossen, der:die letzte am 11. Dezember 2020. In der China-Erweiterungskohorte wurde der:die erste Patient:in am 11. September 2020 eingeschlossen, der:die letzte am 20. November 2021.

Intervention und Vergleichstherapie

Beginnend mit dem ersten Behandlungszyklus erhielten Patient:innen 1.500 mg Durvalumab oder Placebo als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden dreiwöchigen Zyklus vor Gabe der Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin. Gemcitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m² Körperoberfläche (KOF) und Cisplatin in einer Dosierung von 25 mg/m² KOF wurden als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus für bis zu acht Zyklen verabreicht. Nach Abschluss der chemotherapeutischen Kombinationsbehandlung erhielten Patient:innen 1.500 mg Durvalumab oder Placebo als Monotherapie einmal alle vier Wochen bis zum Progress (klinisch oder nach RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression), außer es kam zu inakzeptabler Toxizität, das Einverständnis wurde widerrufen oder ein anderes Abbruchkriterium wurde erfüllt. Für Patient:innen mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg war eine gewichtsbasierte Dosierung äquivalent zu 20 mg/kg Durvalumab oder Placebo alle 3 Wochen (mit Gemcitabin und Cisplatin) oder alle 4 Wochen (während der Monotherapie) vorgesehen.

Infusionen konnten zeitweise unterbrochen, ausgelassen oder verzögert werden. Dosisreduktionen waren für Gemcitabin und Cisplatin erlaubt, nicht aber für Durvalumab oder Placebo.

Während der Behandlungsphase konnten Patient:innen mit initialer nach RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression, welche klinisch stabil waren, die Behandlung nach eigenem und prüfärztlichem Ermessen fortführen, solange dies als klinischer Nutzen für den:die Patient:in erachtet wurde.

Wurde die Behandlung mit Gem/Cis aufgrund von ursächlicher Toxizität vor Abschluss von Zyklus 8 abgebrochen, konnte nach prüfärztlichem Ermessen die Behandlung mit Durvalumab- oder Placebo-Monotherapie (alle 4 Wochen) fortgeführt werden, sobald sich die Toxizität auf \leq Grad 2 abschwächte.

Studienpopulation

Patienten:innen wurden aus 17 Ländern randomisiert, wobei 61,6 % der Teilnehmer aus Ländern in Asien randomisiert wurde und 38,4 % aus Ländern im Rest der Welt. Die Studienpopulation umfasste in der ITT-Population im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm 405 Patient:innen und im Placebo + Gem/Cis-Studienarm ebenfalls 405 Patient:innen.

Das durchschnittliche Alter betrug 61,8 Jahre im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 61,7 Jahre im Placebo + Gem/Cis-Studienarm, wobei 44,4 % der Patient:innen 65 Jahre oder älter waren (Durvalumab + Gem/Cis: 45,7 %; Placebo + Gem/Cis: 43,2 %). Etwa die Hälfte (50,2 %) der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen war männlich (Durvalumab + Gem/Cis: 49,1 %; Placebo + Gem/Cis: 51,4 %). Insgesamt waren die demographischen Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-11).

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen und entsprechen den Erwartungen für die Patientenpopulation. Der Großteil der Patient:innen (81,9 %) präsentierte sich mit initial nicht resezierbarer Erkrankung, wobei das iCCA insgesamt bei insgesamt 58,1 % der Patient:innen als Primärtumor berichtet wurde und somit häufiger auftrat, als das GBC (24,0 %) und das eCCA (17,9 %). 53,8 % der Patient:innen (Durvalumab + Gem/Cis: 53,3 %; Placebo + Gem/Cis: 54,3 %) hatten einen ECOG-Performance-Status von 1, und über die Hälfte der Patient:innen (Durvalumab + Gem/Cis: 59,0 %; Placebo + Gem/Cis: 62,0 %) wies eine PD-L1-Expression \geq 1 % (TAP \geq 1 %) auf (siehe Tabelle 4-11).

Die während der Studie verabreichten Begleitmedikationen waren zwischen den Studienarmen vergleichbar und repräsentieren die üblicherweise in der Zielpopulation eingesetzten Begleitmedikamente (siehe Tabelle 4-11).

Die Verabreichung von Durvalumab + Gem/Cis führte nicht zu einer Zunahme an interventionellen/operativen Eingriffen am Gallenweg, so erhielten 16,3 % der Patient:innen im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 17,5 % der Patient:innen im Placebo + Gem/Cis-Studienarm ein *Stenting* oder eine *Drainage* der Gallenwege. 1,7 % der Patient:innen im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 1,5 % der Patient:innen im Placebo + Gem/Cis-Studienarm unterzogen sich einer Operation die im Zusammenhang mit dem BTC stand (siehe Tabelle 4-11).

42,2 % der Patient:innen im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 47,4 % der Patient:innen im Placebo + Gem/Cis-Studienarm erhielten eine nachfolgende Anti-Tumorthherapie nach dem Absetzen der Studienmedikation, wobei diese in beiden Studienarmen am häufigsten eine zytotoxische Chemotherapie war (Durvalumab + Gem/Cis: 37,5 %; Placebo + Gem/Cis: 40,7 %).

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das OS im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm im Vergleich zum Placebo + Gem/Cis-Studienarm. Sekundäre Endpunkte umfassten das PFS sowie das Tumoransprechen (ORR, DoR, DCR; ergänzend dargestellt). Auch wurden patientenberichtete Endpunkte in Form von Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, PRO-CTCAE, PGIS, EQ-5D-5L VAS) zu Symptomen, Auswirkungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Sicherheit wurde durch die Evaluation von UEs, körperlichen Untersuchungen, Laboruntersuchungen, dem WHO-/ECOG-Performance-Status, Elektrokardiogramm (EKG) und Vitalzeichen bewertet.

Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Anhang 4-E dargestellt.

Beobachtungsdauer

Zum Datenschnitt am 25. Februar 2022 (globale Kohorte) und am 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte) betrug die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben unter Durvalumab + Gem/Cis 12,45 Monate und unter Placebo + Gem/Cis 10,68 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug 7,92 Monate im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 6,97 Monate im Placebo + Gem/Cis-Studienarm.

Zum Datenschnitt am 11. August 2021 (globale Kohorte) und am 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte) betrug die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 6,60 Monate im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 5,45 Monate im Placebo + Gem/Cis-Studienarm. Die mediane Beobachtungsdauer für die Dauer des Ansprechens (DoR) betrug 9,20 Monate im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 9,03 Monate im Placebo + Gem/Cis-Studienarm. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D-5L VAS und PGIS betrug die medianen Beobachtungsdauern im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm 4,96 bis 5,16 Monate und im Placebo + Gem/Cis-Studienarm 4,63 bis 4,73 Monate.

Tabelle 4-12: Mediane Beobachtungsdauern für die Studienendpunkte in TOPAZ-1

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Gruppe		
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate) ^{a, c} – FAS-Population		
N	405	405
n	405	405
Median	12,45	10,68
Min; Max	0,1; 33,2	0,2; 32,5

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
Beobachtungsdauer für das progressionsfreie Überleben nach Prüfer:in (Monate) ^{b,c} – FAS-Population		
N	405	405
n	405	405
Median	6,60	5,45
Min; Max	0,0; 24,0	0,0; 20,4
Beobachtungsdauer für die Dauer des Ansprechens (DoR) (Monate) ^{b,d} – Teilpopulation des FAS ^e		
N	405	405
n	99	69
Median	9,20	9,03
Min; Max	3,6; 24,0	4,0; 18,5
Beobachtungsdauer für PRO (Monate) ^{b,f} – FAS-Population		
N	405	405
EORTC QLQ-C30		
n	405	405
Median	5,16	4,73
Min; Max	0,0; 23,2	0,0; 21,3
EORTC QLQ-BIL-21		
n	405	405
Median	4,96	4,63
Min; Max	0,0; 23,2	0,0; 21,3
EQ-5D-5L VAS		
n	405	405
Median	5,16	4,73
Min; Max	0,0; 23,2	0,0; 21,3
PGIS (ergänzend dargestellt)		
n	405	405
Median	5,16	4,73
Min; Max	0,0; 23,2	0,0; 21,3
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse (Monate) ^{a,g} – SAS-Population		
N	402	403
n	402	403
Median	7,92	6,97
Min; Max	0,1; 31,1	0,2; 26,8
Die FAS-Population umfasste alle randomisierten Patient:innen und wurde gemäß ITT-Prinzip ausgewertet.		

Studie	TOPAZ-1	
	Durvalumab + Gem/Cis	Placebo + Gem/Cis
<p>Die SAS-Population umfasste alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, und wurde gemäß ITT-Prinzip ausgewertet.</p> <p>a: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)</p> <p>b: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)</p> <p>c: Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum entsprechenden Datenschnitt oder dem letzten Zeitpunkt der Datenerhebung für den jeweiligen Endpunkt, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>d: Die Beobachtungsdauer für die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zum Datenschnitt oder dem letzten Zeitpunkt der Datenerhebung für den Endpunkt, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p>e: Die Analysen basieren auf der Teilpopulation des FAS, in der zu Beginn eine messbare Erkrankung (definiert als mindestens eine messbare Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser mittels CT oder MRT; ausgenommen Lymphknoten, die ≥ 15 mm im kleinsten Durchmesser sein mussten) vorlag.</p> <p>f: Die Beobachtungsdauer für die PRO ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis frühestens zum Datenschnitt und dem letzten Zeitpunkt der Datenerhebung für jeden Fragebogen.</p> <p>g: Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis frühestens zum Datenschnitt, Abbruch der Studienmedikation + 90 Tage, Beginn einer Folgetherapie oder Tod.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabellen 1.1, 2.1, 3.1</p>		

Datenschnitte

Der erste Datenschnitt erfolgte am **18. Dezember 2020** mit dem Ziel der Bewertung der Wirksamkeit von Durvalumab + Gem/Cis bezüglich des therapeutischen Effekts (gemessen anhand von ORR und DoR) aller Patient:innen, welche mindestens 32 Wochen vor dem Datenschnitt in der globalen Kohorte randomisiert wurden.

Der zweite Datenschnitt war präspezifiziert bei Erreichen von etwa 397 Ereignissen zum OS, was einer Datenreife von 59 % entspricht. Der Datenschnitt erfolgte am **11. August 2021**, als 424 der 496 für die finale Analyse erwarteten Ereignisse zum OS (61,9 % Gesamtreife für das OS) eingetreten waren. Primäres Ziel war die Bewertung der Überlegenheit von Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis hinsichtlich des OS. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts erhielten 63 Patient:innen (18,6 %) im Durvalumab Gem/Cis-Studienarm und 20 Patient:innen (5,8 %) im Placebo + Gem/Cis-Studienarm eine Behandlung mit Durvalumab bzw. Placebo. Die Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation waren konsistent zu der untersuchten Erkrankung und der Studienbehandlung.

Ein weiterer Datenschnitt (6,5-Monats-Update) mit Analysen zum OS und zur Sicherheit erfolgte am **25. Februar 2022**, nach 6,5 Monaten zusätzlicher Nachbeobachtung im Anschluss an den zweiten Datenschnitt. Zum Zeitpunkt des 6,5-Monats-Updates betrug die Gesamtreife für das OS 76,9 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungsdauer 23,4 Monate im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 22,4 Monate im Placebo + Gem/Cis-Studienarm [52, 53].

Für die China-Erweiterungskohorte der TOPAZ-1-Studie erfolgte der (durch das OS getriebene) Datenschnitt am **14. Oktober 2022**.

Alle in diesem Dossier dargestellten Analysen basieren auf dem jeweils aktuellsten Datenschnitt.

Die Analysen zum Gesamtüberleben und zu den unerwünschten Ereignissen basieren auf dem Datenschnitt vom **25. Februar 2022** (globale Kohorte) und dem Datenschnitt vom **14. Oktober 2022** (China-Erweiterungskohorte).

Alle Auswertungen zu den weiteren Endpunkten inklusive der PRO-CTCAE basieren auf dem zweiten Datenschnitt vom **11. August 2021** (globale Kohorte) und dem Datenschnitt vom **14. Oktober 2022** (China-Erweiterungskohorte).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse der TOPAZ-1-Studie sind aufgrund der betreffenden Studienpopulation und der Intervention gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aufgrund der Seltenheit des BTC und der internationalen Übertragbarkeit der Therapie war die TOPAZ-1-Studie global angelegt. In die Studie wurden BTC-Patient:innen aus 17 Ländern eingeschlossen, darunter 7 europäische Länder (Frankreich, Großbritannien, Polen, Italien, Russland, Türkei und Bulgarien). Insgesamt wurden 215 Patient:innen europäischen Ursprungs eingeschlossen, welche mit der deutschen Patientenpopulation vergleichbar sind. Damit sind die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontext erfüllt. Zudem zeigten sich in der Studie keine Subgruppeneffekte bezüglich Ethnie und Region.

In beiden Behandlungsarmen betrug das Verhältnis von Frauen und Männern annähernd 1:1. Dies entspricht der geschlechtsbezogenen Inzidenz und Prävalenz des gesamten BTC in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3).

44,4 % der Patient:innen in der Studie TOPAZ-1 waren 65 Jahre oder älter (Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm: 45,7 %; Placebo + Gem/Cis-Studienarm: 43,2 %). Bezüglich der Altersverteilung entspricht dies dem deutschen Versorgungskontext, da das mittlere Erkrankungsalter des BTC in Deutschland bei über 65 Jahren liegt [65].

Die in der TOPAZ-1-Studie eingeschlossenen Patient:innen hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1 und erhielten in beiden Behandlungsarmen eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin. Dies entspricht dem deutschen Therapiestandard. Die deutsche S3-Leitlinie nennt für BTC-Patient:innen mit adäquatem Allgemeinzustand im nicht resezierbaren oder im metastasierten Stadium in der palliativen Erstlinie eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Cisplatin als Therapiestandard [3]. Auch wurden Gemcitabin und Cisplatin in der Studie TOPAZ-1 gemäß dem Therapieschema in Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL angewendet. Diese regelt die Erstattungsfähigkeit von *Off-Label* eingesetzten Arzneimitteln in Deutschland und sieht die Gabe von Gemcitabin und Cisplatin beim fortgeschrittenen BTC an den Tagen 1 und 8 eines jeden dreiwöchigen Zyklus vor [9].

In der TOPAZ-1-Studie erhielten 42,2 % der Patient:innen im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und 47,4 % der Patient:innen im Placebo + Gem/Cis-Studienarm eine nachfolgende Anti-Tumortherapie nach dem Absetzen der Studienmedikation. In beiden Behandlungsarmen war dies in den meisten Fällen eine zytotoxische Chemotherapie (Durvalumab-Studienarm: 37,5 %; Placebo-Studienarm: 40,7 %) und entspricht somit auch dem deutschen Therapiestandard und den Empfehlungen der S3-Leitlinie. So soll Patient:innen mit gutem Allgemeinzustand nach Versagen oder Unverträglichkeit gemäß S3-Leitlinie als Zweitlinientherapie eine weitere Therapiemöglichkeit angeboten werden. Das Chemotherapieregime FOLFOX bei Patient:innen mit einem ECOG-PS von 0 – 1 sowie eine Irinotecan-haltige Therapie werden hierbei explizit als Optionen genannt [3].

Die TOPAZ-1-Studie erfüllt durch den Einschluss von Patienten aus 7 europäischen Ländern die wesentlichen demographischen Kriterien des deutschen Versorgungskontext. Dies zeigt sich auch in der Altersverteilung und im Verhältnis von Männern und Frauen, welche die deutsche BTC-Population widerspiegeln. Zudem entsprechen sowohl die Studienmedikation als auch die eingesetzten Folgetherapien in TOPAZ-1 dem deutschen Therapiestandard und den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studie TOPAZ-1 hinsichtlich der Studienpopulation und insbesondere bezüglich der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext des BTC gut übertragbar ist. Basierend auf den Ergebnissen der TOPAZ-1-Studie wird Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der 2022 überarbeiteten Leitlinie zum BTC der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) bereits als zu berücksichtigende Therapieoption für die palliative Erstlinientherapie des BTC empfohlen [66].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TOPAZ-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der TOPAZ-1-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IVRS/ IWRS im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Krankheitsstatus (initial inoperabel versus Rezidivkrankung) und primärer Tumorlokalisierung (iCCA versus eCCA versus GBC). Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüffärzt:innen und das Personal des Studienzentrums waren bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab + Gem/Cis bzw. Placebo + Gem/Cis über den gesamten Studienverlauf verblindet. Da für die TOPAZ-1-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebens- qualität ^b	Uner- wünschte Ereignisse
		Progressions- freies Überleben	Tumor- ansprechen	Symptomatik und Gesundheits- zustand ^a		
TOPAZ-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L VAS und ergänzend durch den PGIS b: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von „Mortalität: Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
TOPAZ-1	<p>Gesamtüberleben inkl. Anteil lebender Patient:innen 12 Monate, 18 Monate bzw. 24 Monate nach Randomisierung.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, zu dem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der TOPAZ-1-Studie. Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) berechnet.</p> <p>Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusätzlich wird der Anteil lebender Patient:innen 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt 25. Februar 2022 (globale Kohorte) sowie dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte)</p>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität: Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOPAZ-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunktkategorie Mortalität wird durch das Gesamtüberleben abgebildet. Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der TOPAZ-1-Studie und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und ist objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem FAS

durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität: Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Gesamtüberleben	405	290 (71,6)	12,6 [11,1;13,6]	405	327 (80,7)	10,9 [9,7;11,7]	0,77 [0,66; 0,90] 0,0008

Analysepopulation: FAS (ITT)
 Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)
 a: Kaplan-Meier-Methode
 b: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Stratifizierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes ermittelt.
 c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation).
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.1.1.1

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis statistisch signifikant um 23 % reduziert (HR [95-%-KI]: 0,77 [0,66; 0,90]; p=0,0008). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 71,6 % (290 Patient:innen) im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm im Vergleich zu 80,7 % (327 Patient:innen) im Placebo + Gem/Cis-Studienarm verstorben. Damit zeigte sich unter Durvalumab + Gem/Cis ein beträchtlicher Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm zum Zeitpunkt der Auswertung 12,6 Monate, im Placebo + Gem/Cis-Studienarm waren es 10,9 Monate. Damit war das mediane Überleben im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm um 1,7 Monate verlängert im Vergleich zum Placebo + Gem/Cis-Studienarm.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Mortalität: Gesamtüberleben“ (Überlebensrate nach 12, 18 und 24 Monaten; deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis	
	N	Überlebensrate (%) [95-%-KI] ^a	N	Überlebensrate (%) [95-%-KI] ^a
Überlebensrate nach 12 Monaten	405	52,2 [47,2; 57,0]	405	44,2 [39,2; 49,0]
Überlebensrate nach 18 Monaten	405	33,8 [29,0; 38,6]	405	22,6 [18,4; 27,0]
Überlebensrate nach 24 Monaten	405	23,3 [18,6; 28,3]	405	10,7 [7,1; 15,0]

Analysepopulation: FAS (ITT)
 Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)
 a: Kaplan-Meier-Methode. Das zugehörige 95-%-KI wurde mittels der Brookmeyer-Crowley-Methode ermittelt.
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.1.1.2

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patient:innen unter einer Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis bei 52,2 % im Vergleich zu 44,2 % unter Placebo + Gem/Cis.

18 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patient:innen unter einer Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis bei 33,8 % im Vergleich zu 22,6 % unter Placebo + Gem/Cis.

24 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patient:innen unter einer Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis bei 23,3 % im Vergleich zu 10,7 % unter Placebo + Gem/Cis.

Die Rate an Überlebenden war somit zu allen Zeitpunkten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm im Vergleich zum Placebo + Gem/Cis-Studienarm erhöht.

In Abbildung 3 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dargestellt.

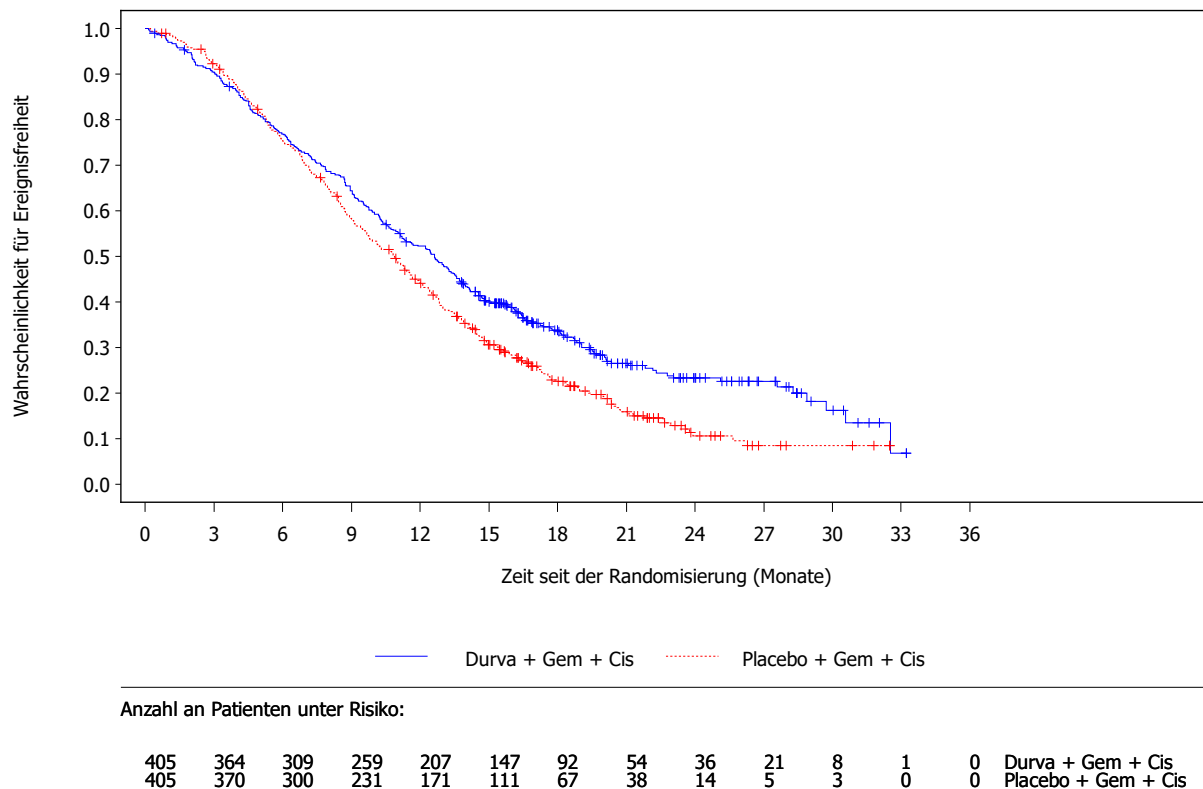


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für „Mortalität: Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt:

14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.1.2.1

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Morbidität: Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
TOPAZ-1	<p>Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob der:die Patient:in die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt.</p> <p>Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression aufwiesen und nicht verstarben, wurden zur letzten auswertbaren RECIST 1.1-Erhebung vor der Analyse zensiert. Falls der:die Patient:in nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression aufwies oder verstarb, wurde er:sie zur letzten durchgeführten RECIST 1.1-Erhebung vor den zwei verpassten Visiten zensiert. Patient:innen, die keine durchgeführte Visite oder keine Baseline-Daten hatten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert, außer sie verstarben innerhalb von zwei Visiten nach Randomisierung, dann wurde der Tod als Ereignis mit dem Datum des Todes gewertet.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Hauptendpunkt der TOPAZ-1-Studie. Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisierung) berechnet.</p> <p>Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusätzlich wird der Anteil lebender Patient:innen ohne Progression 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem FAS und dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) sowie dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte)</p>
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOPAZ-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ war in der TOPAZ-1-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten RECIST 1.1-definierten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob der:die Patient:in die Therapie abbrach oder eine andere antineoplastische Therapie vor der Progression erhielt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und durch den:die Prüfer:in anhand objektiver Kriterien beurteilt. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Progressions- freies Über- leben nach Prüfärzt:in	405	325 (80,2)	7,2 [6,4; 7,4]	405	344 (84,9)	5,7 [5,4; 5,9]	0,76 [0,65; 0,88] 0,0005
Analysepopulation: FAS (ITT) Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Stratifizierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes ermittelt. c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation). Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.1.1.3							

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 80,2 % (325 Patient:innen) im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm eine Progression oder verstarben im Vergleich zu 84,9 % (344 Patient:innen) im Placebo + Gem/Cis-Studienarm. Dieser Unterschied war mit einem HR von 0,76 statistisch signifikant zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 0,76 [0,65; 0,88]; p=0,0005). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter Durvalumab + Gem/Cis somit um 24 % verringert. Die Patient:innen im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm hatten ein solches Ereignis im Median nach 7,2 Monaten, im Placebo + Gem/Cis-Studienarm waren es 5,7 Monate.

12 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patient:innen ohne Progression unter einer Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis bei 15,0 % und unter Placebo + Gem/Cis bei 6,6 %.

18 Monate nach Randomisierung lag der Anteil lebender Patient:innen ohne Progression unter einer Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis bei 10,5 % und unter Placebo + Gem/Cis bei 3,7 %.

Für den Zeitpunkt 24 Monate nach Randomisierung war der Anteil lebender Patient:innen ohne Progression nicht berechenbar.

In Abbildung 4 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben dargestellt.

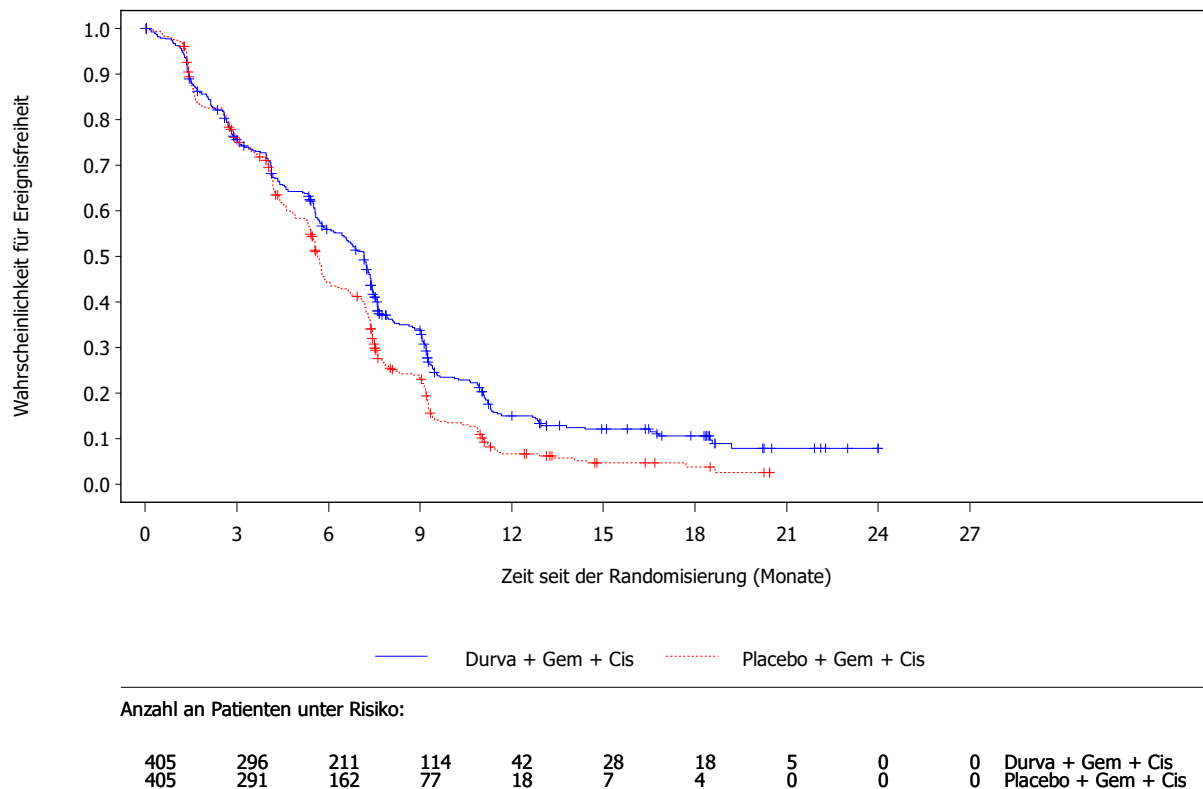


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.1.2.2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumoransprechen (ergänzend dargestellt) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Morbidität: Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
TOPAZ-1	<p>Ergänzende Analyse: Tumoransprechen</p> <p>Der Endpunkt Tumoransprechen wird ergänzend dargestellt und operationalisiert als objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DoR) sowie Krankheitskontrollrate (DCR).</p> <p>Objektive Ansprechrate</p> <p>Die objektive Ansprechrate wurde als prozentualer Anteil an Patient:innen mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR definiert gemäß RECIST 1.1-Kriterien) definiert und basierte auf der Teilpopulation des FAS, in der zu Beginn eine messbare Erkrankung (definiert als mindestens eine messbare Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser mittels CT oder MRT; ausgenommen Lymphknoten, die ≥ 15 mm im kleinsten Durchmesser sein mussten) vorlag. Die Erhebung der objektiven Ansprechrate erfolgte durch den:die Prüfärzt:in anhand der RECIST 1.1-Kriterien.</p> <p>In die Bewertung der objektiven Ansprechrate gingen alle Daten bis zur Progression oder bis zur letzten auswertbaren Bewertung bei Fehlen einer Progression ein. Patient:innen, die die Behandlung ohne Progression abgebrochen haben, eine anschließende Folgetherapie erhielten und dann darauf ansprechen, wurden nicht als Responder eingestuft.</p> <p>Es werden Anzahl und prozentualer Anteil an Patient:innen mit objektivem Ansprechen angegeben, außerdem das OR, das RR und die RD mit dem entsprechenden p-Wert gemäß stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.</p> <p>Die Analyse der objektiven Ansprechrate erfolgte für das RR unter Verwendung eines stratifizierten log-binominalen Regressionsmodells mit dem Modellterm Behandlung. Das zugehörige 95%-Profil-Likelihood-KI und der zweiseitige p-Wert wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>Die RD wurde mittels einer stratifizierten Binomialverteilung und einer Identität-Verknüpfungsfunktion ermittelt. Das zugehörige 95%-Profil-Likelihood-KI und der zweiseitige p-Wert wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) und dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).</p> <p>Dauer des Ansprechens</p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen bis zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder bis zum Tod, ohne dass es vorher zur Krankheitsprogression kam. Die Erhebung der Dauer des Ansprechens erfolgte durch den:die Prüfärzt:in anhand der RECIST 1.1-Kriterien.</p> <p>Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) berechnet.</p> <p>Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Analysen basieren auf der Teilpopulation des FAS, in der zu Beginn eine messbare Erkrankung (definiert als mindestens eine messbare Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser mittels CT oder MRT; ausgenommen Lymphknoten, die ≥ 15 mm im kleinsten Durchmesser sein mussten) vorlag und dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) und dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).</p>

Krankheitskontrollrate

Die Krankheitskontrollrate zu Woche 24 und Woche 32 war definiert als der Anteil an Patient:innen mit einem besten objektiven vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR definiert gemäß RECIST 1.1-Kriterien) zu Woche 24 oder 32 (+ 7 Tage) oder einer stabilen Krankheit (definiert gemäß RECIST 1.1-Kriterien) für mindestens 24 beziehungsweise 32 Wochen (– 7 Tage) nach Beginn der Therapie. Die Erhebung der Krankheitskontrollrate erfolgte durch den:die Prüfärzt:in anhand der RECIST 1.1-Kriterien.

Die Krankheitskontrollraten zu Woche 24 und Woche 32 werden deskriptiv dargestellt. Es wird die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patient:innen pro Behandlungsarm mit einem besten objektiven Ansprechen oder einer stabilen Krankheit angegeben.

Die Analysen basieren auf der Teilpopulation des FAS, in der zu Beginn eine messbare Erkrankung (definiert als mindestens eine messbare Läsion ≥ 10 mm im längsten Durchmesser mittels CT oder MRT; ausgenommen Lymphknoten, die ≥ 15 mm im kleinsten Durchmesser sein mussten) vorlag und auf dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) sowie auf dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte)

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOPAZ-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Tumoransprechen war operationalisiert als objektive Ansprechraten (ORR), Dauer des Ansprechens (DoR) sowie Krankheitskontrollrate (DCR). Die objektive Ansprechraten wurde in der TOPAZ-1-Studie als prozentualer Anteil an Patient:innen mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR definiert gemäß RECIST 1.1-Kriterien) definiert und basierte auf der Teilpopulation des FAS, in der zu Beginn eine messbare Erkrankung vorlag. Die Dauer des Ansprechens wurde definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen bis zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder bis zum Tod, ohne dass es vorher zur Krankheitsprogression kam, und basierte auf der Teilpopulation der Patient:innen mit einem vollständigen oder

partiellen Ansprechen (CR oder PR definiert gemäß RECIST 1.1-Kriterien). Die Krankheitskontrollrate zu Woche 24 und Woche 32 war definiert als der Anteil an Patient:innen mit einem besten objektiven vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR definiert gemäß RECIST 1.1-Kriterien) zu Woche 24 oder 32 oder einer stabilen Krankheit (definiert gemäß RECIST 1.1-Kriterien) für mindestens 24 beziehungsweise 32 Wochen nach Beginn der Therapie.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben und durch den:die Prüffärzt:in anhand objektiver Kriterien beurteilt. Die Analyse der objektiven Ansprechrates wurde basierend auf allen Patient:innen des FAS durchgeführt, die zu Beginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Da dies für alle Patient:innen des FAS mit Ausnahme eines:r Patient:in im Placebo + Gem/Cis-Studienarm, der:die keine Studienmedikation erhielt, zutraf, wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analyse der Dauer des Ansprechens und der Krankheitskontrollrate basierte auf der Teilpopulation der Patient:innen mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen. Somit wurde das ITT-Prinzip auch hier adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Tumoransprechen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.3.1 Objektive Ansprechrates (ORR)

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Morbidity: Tumoransprechen – Objektive Ansprechrates (ORR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]; p-Wert	RR ^b [95%-KI]; p-Wert	RD ^c [95%-KI]; p-Wert
Objektive Ansprechrates (ORR)	405	99 (24,4)	404	69 (17,1)	1,59 [1,12; 2,26] 0,0090	1,40 [1,07; 1,84] 0,0141	0,07 [0,02; 0,13] 0,0068

Analysepopulation: Teilpopulation des FAS (ITT), Patient:innen mit messbarer Erkrankung
Das Ansprechen umfasst bestätigtes partielles oder vollständiges Ansprechen festgestellt durch den:die Prüffärzt:in mittels RECIST-Kriterien (RECIST Version 1.1). Patient:innen, welche die randomisierte Therapie ohne Progression abbrachen, eine Folgetherapie erhielten und dann ansprachen, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.
Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)
a: Analyse mittels eines logistischen Regressionsmodells (Stratifizierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation). Das 95%-KI wurde mithilfe eines Profil-Likelihood-Ansatzes und der zugehörige zweiseitige p-Wert anhand eines Likelihood-Ratio-Test ermittelt.
b: Analyse mittels eines Log-binomial-Regressionsmodells (Stratifizierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation). Das 95%-KI wurde mithilfe eines Profil-Likelihood-Ansatzes und der zugehörige zweiseitige p-Wert anhand eines Likelihood-Ratio-Test ermittelt.
c: Analyse mittels eines binominalen Regressionsmodells (Stratifizierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation). Das 95%-KI wurde mithilfe eines Profil-Likelihood-Ansatzes und der zugehörige zweiseitige p-Wert anhand eines Likelihood-Ratio-Test ermittelt.

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis		
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95%-KI]; p-Wert	RR ^b [95%-KI]; p-Wert	RD ^c [95%-KI]; p-Wert
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.1.1.6							

Die objektive Ansprechrates war unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis gegenüber einer Therapie mit Placebo + Gem/Cis statistisch signifikant erhöht (OR [95%-KI]: 1,59 [1,12; 2,26]; p=0,0090). Insgesamt erreichten 24,4 % der Patienten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm ein objektives Ansprechen, im Placebo + Gem/Cis-Studienarm waren es 17,1 %.

4.3.1.3.1.3.2 Dauer des Ansprechens (DoR)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Morbidity: Tumorsprechen – Dauer des Ansprechens (DoR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Dauer des Ansprechens (DoR)	99	66 (66,7)	6,3 [5,9; 8,1]	69	53 (76,8)	6,2 [4,6; 7,3]	0,77 [0,53; 1,11] 0,1729
Analysepopulation: Teilpopulation des FAS (ITT), Patient:innen mit messbarer Erkrankung Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) a: Kaplan-Meier-Methode b: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Stratifizierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das zugehörige 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes ermittelt. c: Die Analyse wurde mithilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation). Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.1.1.5							

Bezüglich der Dauer des Ansprechens (DoR) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,77 [0,53; 1,11]; p=0,1729). Im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm betrug die mediane Dauer des Ansprechens 6,3 Monate und im Placebo + Gem/Cis-Studienarm 6,2 Monate.

In Abbildung 5 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens (DoR) dargestellt.

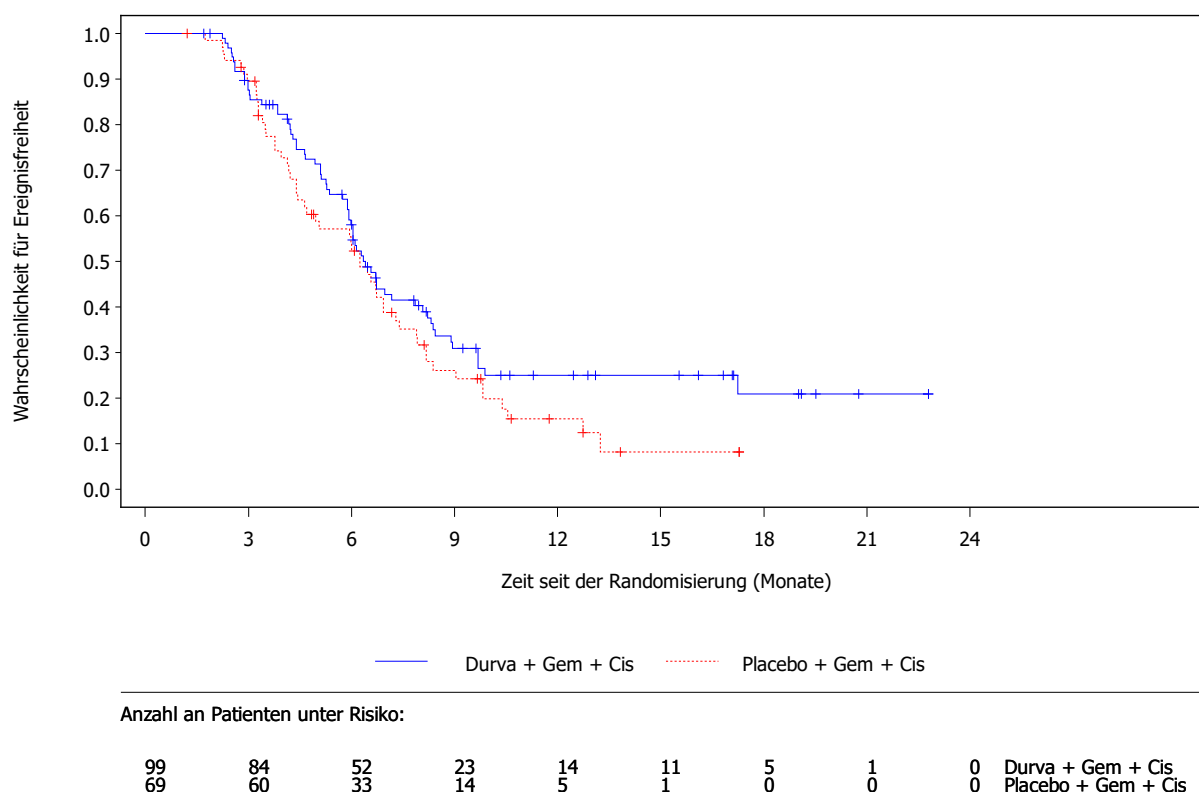


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für „Morbidity: Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (DoR)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, Teilpopulation des FAS (ITT), Patient:innen mit messbarer Erkrankung, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)] Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.1.2.3

4.3.1.3.1.3.3 Krankheitskontrollrate

Ein bestes objektives Ansprechen (CR oder PR) oder eine stabile Krankheit wurde zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Behandlungsbeginn im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm von 222 von 405 Patient:innen (54,8 %) und von 181 von 405 Patient:innen (44,7 %) im Placebo + Gem/Cis-Studienarm erreicht.

Ein bestes objektives Ansprechen (CR oder PR) oder eine stabile Krankheit wurde zum Zeitpunkt 32 Wochen nach Behandlungsbeginn im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm von 164 von 405 Patient:innen (40,5 %) und von 135 von 405 Patient:innen (33,3 %) im Placebo + Gem/Cis-Studienarm erreicht.

Die Krankheitskontrollrate zu den Zeitpunkten 24 und 32 Wochen nach Behandlungsbeginn war somit unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis erhöht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand“

Studie	Operationalisierung
TOPAZ-1	<p>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual [30]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte sind für die Symptomskalen und die Einzelsymptome mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert. Analog sind höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Version 3.0 wurde zu Baseline, an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Ende der Gem/Cis-Behandlung und nachfolgend alle 4 Wochen bis 3 Monate nach Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Progression oder einem unerwünschten Ereignis oder bis zum Tod oder dem Rückzug der Einwilligung erhoben.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik werden die drei Symptomskalen, die fünf Einzelsymptome sowie zusätzlich finanzielle Schwierigkeiten betrachtet. Der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Lebensqualität zugeordnet.</p> <p>Für die Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt: <u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik:</u> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Zunahme um ≥ 10 Punkte (MID10).</p> <p>Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) berechnet.</p> <p>Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen, für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit zwei oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat. Die Analyse basierte auf dem FAS und dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).</p> <p>EQ-5D-5L VAS</p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes generisches Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System, das 5 Dimensionen umfasst (Mobilität, Selbstfürsorge, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Beschwerden und Angst/</p>

Depression) und der visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS), die den aktuellen Gesundheitszustand des:der Patient:in widerspiegelt. Die Werte der VAS reichen von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).

Der EQ-5D-5L VAS wurde zu Baseline, an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Ende der Gem/Cis-Behandlung und nachfolgend alle 4 Wochen bis 3 Monate nach Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Progression oder einem unerwünschten Ereignis oder bis zum Tod oder dem Rückzug der Einwilligung erhoben.

Für die VAS des EQ-5D-5L wurden folgende Analysen durchgeführt:

Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitsstatus: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Verringerung um ≥ 15 Punkte.

Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) berechnet.

Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen, für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit zwei oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat.

Die Analyse basierte auf dem FAS und dem Datenschnitt 11. August 2021 bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).

Ergänzende Analyse: Patient's Global Impression of Severity (PGIS)

Der PGIS basiert auf einer 6-Punkte-Skala und gibt die Einschätzung des:der Patient:in hinsichtlich der Gesamtschwere der Krebs Symptome in den letzten 7 Tagen seit Beginn der Studienmedikation an [39]:

- Keine Symptome
- Sehr mild
- Mild
- Moderat
- Schwer
- Sehr schwer

Der PGIS wurde zu Baseline, an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Ende der Gem/Cis-Behandlung und nachfolgend alle 4 Wochen bis 3 Monate nach Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Progression oder einem unerwünschten Ereignis oder bis zum Tod oder dem Rückzug der Einwilligung erhoben.

Der PGIS wird ergänzend zu den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS dargestellt. Es wurden folgende Analysen durchgeführt:

Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitsstatus: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung zu „schwer“ (5 Punkte) und „sehr schwer“ (6 Punkte).

Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels

eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) berechnet.

Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen, für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit zwei oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat.

Die Analyse basierte auf dem FAS und dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOPAZ-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand, operationalisiert durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EQ-5D-5L VAS und PGIS, wurde doppelblind erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Die Analyse wurde basierend auf allen Patient:innen des FAS durchgeführt. Insgesamt waren die Rücklaufquoten für alle drei Fragebögen in beiden Behandlungsarmen durchgängig bis mindestens Zyklus 22 über 70 % der jeweils auswertbaren Population (siehe Tabelle 4-28), sodass die Daten

aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Tabelle 4-28: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und PGIS (FAS)

TOPAZ-1-Studie Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)
EORTC QLQ-C30						
Baseline	372	324	87,1	383	333	86,9
Zyklus 02 Tag 01	345	303	87,8	353	321	90,9
Zyklus 03 Tag 01	304	255	83,9	304	252	82,9
Zyklus 04 Tag 01	287	248	86,4	289	246	85,1
Zyklus 05 Tag 01	265	226	85,3	255	200	78,4
Zyklus 06 Tag 01	247	205	83,0	242	200	82,6
Zyklus 07 Tag 01	226	172	76,1	209	166	79,4
Zyklus 08 Tag 01	215	172	80,0	193	150	77,7
Zyklus 09 Tag 01	189	147	77,8	151	122	80,8
Zyklus 10 Tag 01	166	147	88,6	126	110	87,3
Zyklus 11 Tag 01	117	97	82,9	82	67	81,7
Zyklus 12 Tag 01	97	80	82,5	66	59	89,4
Zyklus 13 Tag 01	63	51	81,0	35	29	82,9
Zyklus 14 Tag 01	56	45	80,4	32	29	90,6
Zyklus 15 Tag 01	42	30	71,4	18	16	88,9
Zyklus 16 Tag 01	41	36	87,8	14	13	92,9
Zyklus 18 Tag 01	31	24	77,4	12	10	83,3
Zyklus 20 Tag 01	25	21	84,0	6	6	100
Zyklus 22 Tag 01	20	18	90,0	4	4	100
Zyklus 24 Tag 01	12	11	91,7	3	2	66,7
Zyklus 26 Tag 01	6	5	83,3	2	2	100
Zyklus 28 Tag 01	4	3	75,0	–	–	–
Follow-up Tag 30	267	99	37,1	312	114	36,5
Follow-up Monat 2	214	41	19,2	242	37	15,3
Follow-up Monat 3	174	24	13,8	205	25	12,2

TOPAZ-1-Studie Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)
EQ-5D-5L VAS						
Baseline	371	309	83,3	383	312	81,5
Zyklus 02 Tag 01	345	306	88,7	354	320	90,4
Zyklus 03 Tag 01	304	253	83,2	304	250	82,2
Zyklus 04 Tag 01	286	246	86,0	289	243	84,1
Zyklus 05 Tag 01	265	224	84,5	255	201	78,8
Zyklus 06 Tag 01	247	204	82,6	242	199	82,2
Zyklus 07 Tag 01	226	171	75,7	209	165	78,9
Zyklus 08 Tag 01	215	172	80,0	192	148	77,1
Zyklus 09 Tag 01	189	146	77,2	151	120	79,5
Zyklus 10 Tag 01	165	146	88,5	126	110	87,3
Zyklus 11 Tag 01	117	97	82,9	82	67	81,7
Zyklus 12 Tag 01	96	79	82,3	66	59	89,4
Zyklus 13 Tag 01	63	51	81,0	35	29	82,9
Zyklus 14 Tag 01	56	45	80,4	32	29	90,6
Zyklus 15 Tag 01	42	30	71,4	18	16	88,9
Zyklus 16 Tag 01	41	36	87,8	14	13	92,9
Zyklus 18 Tag 01	30	23	76,7	12	10	83,3
Zyklus 20 Tag 01	25	21	84,0	6	6	100
Zyklus 22 Tag 01	20	18	90,0	4	4	100
Zyklus 24 Tag 01	12	11	91,7	3	2	66,7
Zyklus 26 Tag 01	6	5	83,3	2	2	100
Zyklus 28 Tag 01	4	3	75,0	–	–	–
Follow-up Tag 30	267	99	37,1	312	114	36,5
Follow-up Monat 2	214	41	19,2	242	37	15,3
Follow-up Monat 3	174	24	13,8	205	25	12,2
PGIS						
Baseline	371	311	83,8	383	312	81,5
Zyklus 02 Tag 01	345	306	88,7	354	320	90,4
Zyklus 03 Tag 01	304	253	83,2	304	250	82,2
Zyklus 04 Tag 01	286	246	86,0	289	243	84,1
Zyklus 05 Tag 01	265	225	84,9	255	201	78,8

TOPAZ-1-Studie Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)
Zyklus 06 Tag 01	247	204	82,6	242	199	82,2
Zyklus 07 Tag 01	226	171	75,7	209	165	78,9
Zyklus 08 Tag 01	215	172	80,0	193	149	77,2
Zyklus 09 Tag 01	189	146	77,2	151	120	79,5
Zyklus 10 Tag 01	165	146	88,5	126	110	87,3
Zyklus 11 Tag 01	117	97	82,9	82	67	81,7
Zyklus 12 Tag 01	96	79	82,3	66	59	89,4
Zyklus 13 Tag 01	63	51	81,0	35	29	82,9
Zyklus 14 Tag 01	56	45	80,4	32	29	90,6
Zyklus 15 Tag 01	42	30	71,4	18	16	88,9
Zyklus 16 Tag 01	41	36	87,8	14	13	92,9
Zyklus 18 Tag 01	30	23	76,7	12	10	83,3
Zyklus 20 Tag 01	25	21	84,0	6	6	100
Zyklus 22 Tag 01	20	18	90,0	4	4	100
Zyklus 24 Tag 01	12	11	91,7	3	2	66,7
Zyklus 26 Tag 01	6	5	83,3	2	2	100
Zyklus 28 Tag 01	4	3	75,0	–	–	–
Follow-up Tag 30	267	99	37,1	312	114	36,5
Follow-up Monat 2	214	41	19,2	242	37	15,3
Follow-up Monat 3	174	24	13,8	205	25	12,2
Analysepopulation: FAS (ITT) Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.9.1, Tabelle 2.9.3 und Tabelle 2.9.4.						

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Symptomatik und Gesundheitszustand“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) und anhand des PGIS (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Messinstrument	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen							
Ermüdung	405	183 (45,2)	1,5 [1,4; 2,1]	405	188 (46,4)	1,8 [1,4; 2,2]	1,02 [0,83; 1,26] 0,8243
Übelkeit und Erbrechen	405	168 (41,5)	2,2 [1,6; 2,8]	405	164 (40,5)	2,8 [2,1; 3,6]	1,07 [0,86; 1,32] 0,6409
Schmerz	405	147 (36,3)	3,6 [2,9; 4,9]	405	144 (35,6)	4,9 [3,5; 6,2]	1,11 [0,88; 1,39] 0,3780
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome							
Appetitverlust	405	142 (35,1)	3,9 [2,9; 5,1]	405	145 (35,8)	3,5 [2,4; 5,6]	0,97 [0,77; 1,22] 0,7591
Obstipation	405	135 (33,3)	4,2 [2,2; 9,2]	405	139 (34,3)	3,5 [2,5; 9,2]	0,97 [0,76; 1,23] 0,7112
Diarrhö	405	81 (20,0)	NE [NE; NE]	405	84 (20,7)	11,0 [9,2; NE]	0,95 [0,70; 1,29] 0,8988
Dyspnoe	405	123 (30,4)	4,4 [3,5; 8,7]	405	121 (29,9)	5,5 [3,5; 9,8]	1,04 [0,81; 1,34] 0,8154
Schlaflosigkeit	405	124 (30,6)	5,0 [4,2; 6,7]	405	121 (29,9)	5,8 [3,7; 9,4]	1,00 [0,78; 1,29] 0,8531
Finanzielle Schwierigkeiten	405	89 (22,0)	NE [NE; NE]	405	93 (23,0)	NE [NE; NE]	0,97 [0,73; 1,30] 0,8611
EQ-5D-5L VAS							
EQ-5D-5L VAS	405	104 (25,7)	8,8 [5,6; NE]	405	109 (26,9)	7,7 [5,8; 10,2]	0,90 [0,69; 1,18] 0,4211
PGIS (ergänzend dargestellt)							
PGIS	405	27 (6,7)	NE [NE; NE]	405	19 (4,7)	NE [NE; NE]	1,38 [0,77; 2,51] 0,3162

TOPAZ-1-Studie Messinstrument	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
<p>Analysepopulation: FAS (ITT)</p> <p>Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen, für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit zwei oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation). Das 95.-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Analyse mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation).</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2.2, Tabelle 2.4.2 und Tabelle 2.8.2</p>							

Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

EORTC QLQ-C30

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für keines der Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

EQ-5D-5L VAS

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

PGIS (ergänzend dargestellt)

Für den PGIS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 6 bis Abbildung 16 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30, für die VAS des EQ-5D-5L und für den PGIS (ergänzende Darstellung) dargestellt.

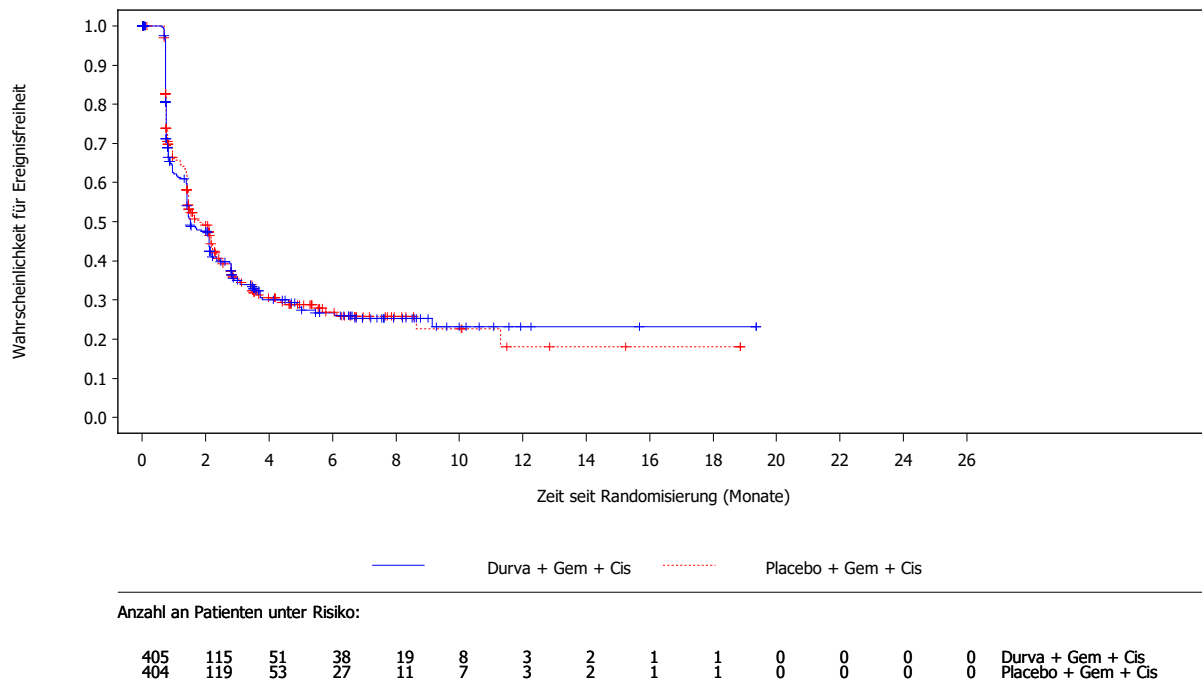


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.11

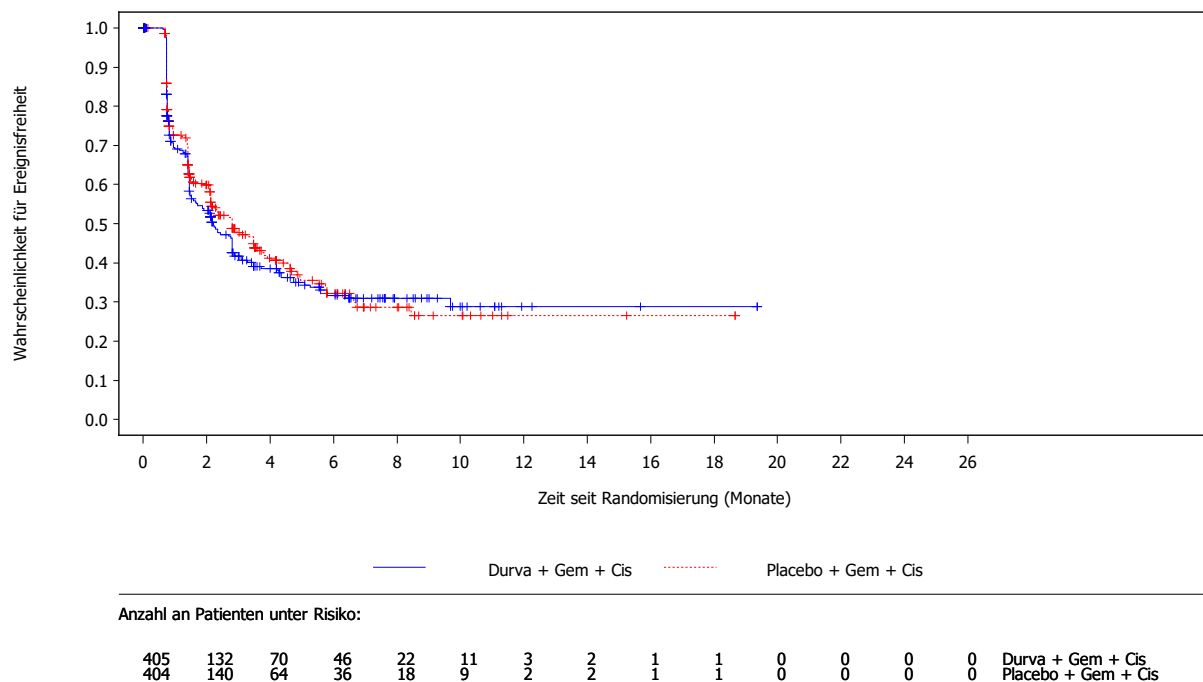


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.13

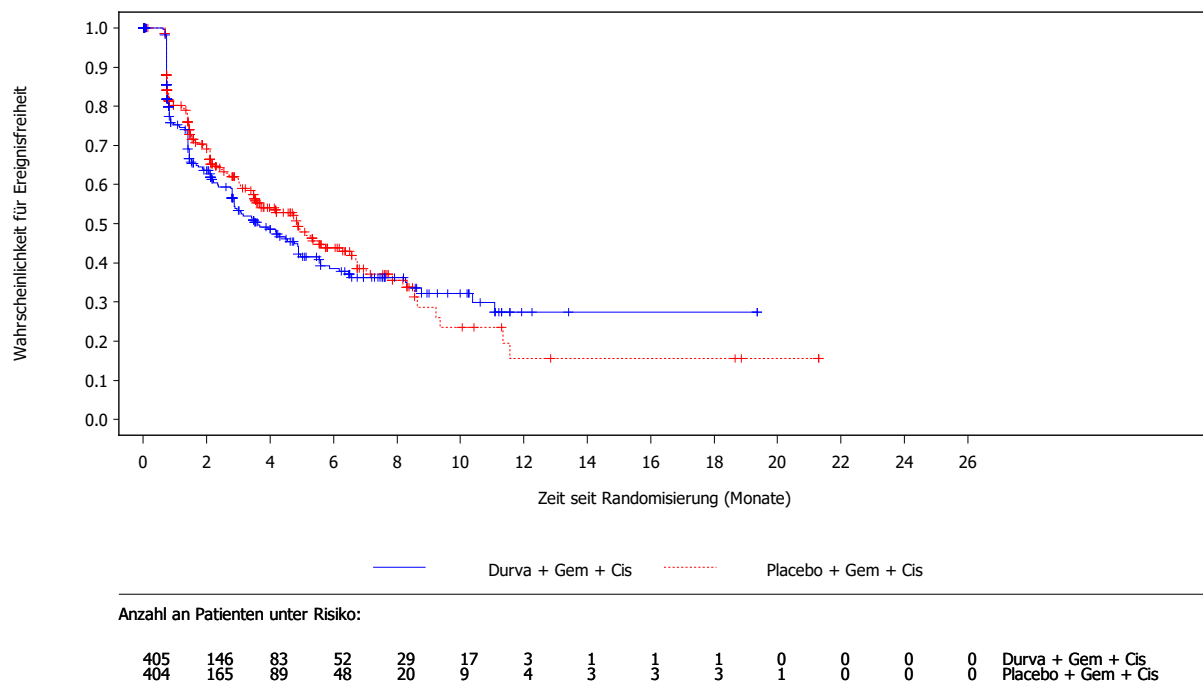


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.14

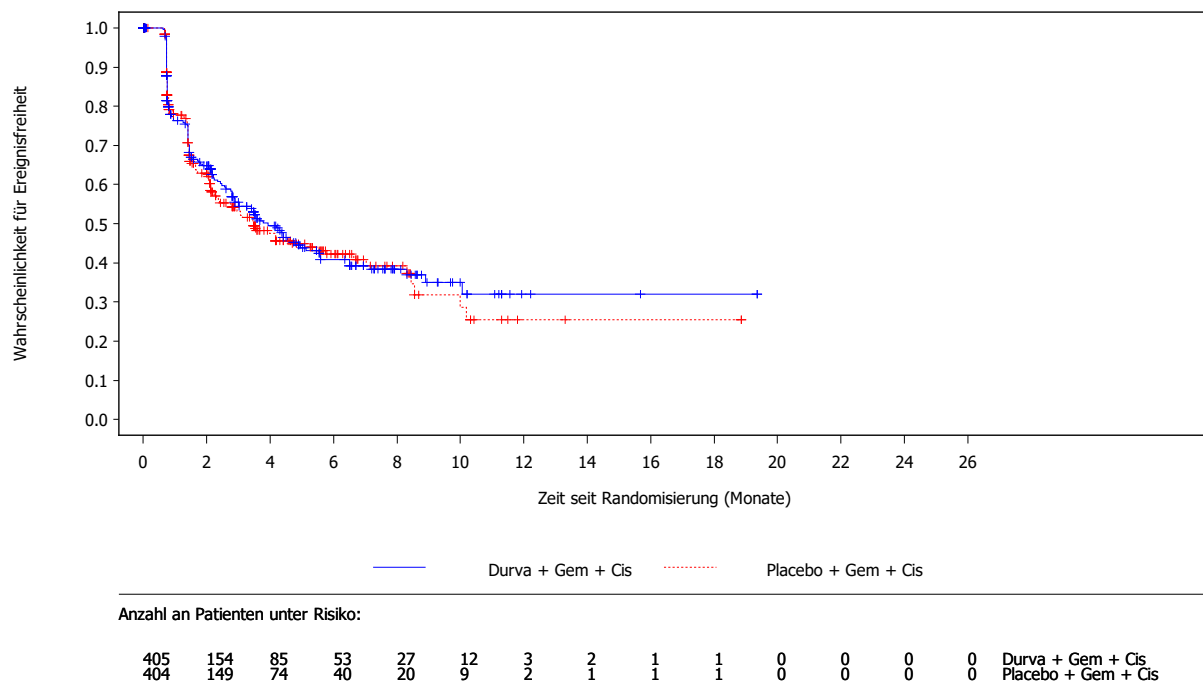


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.7

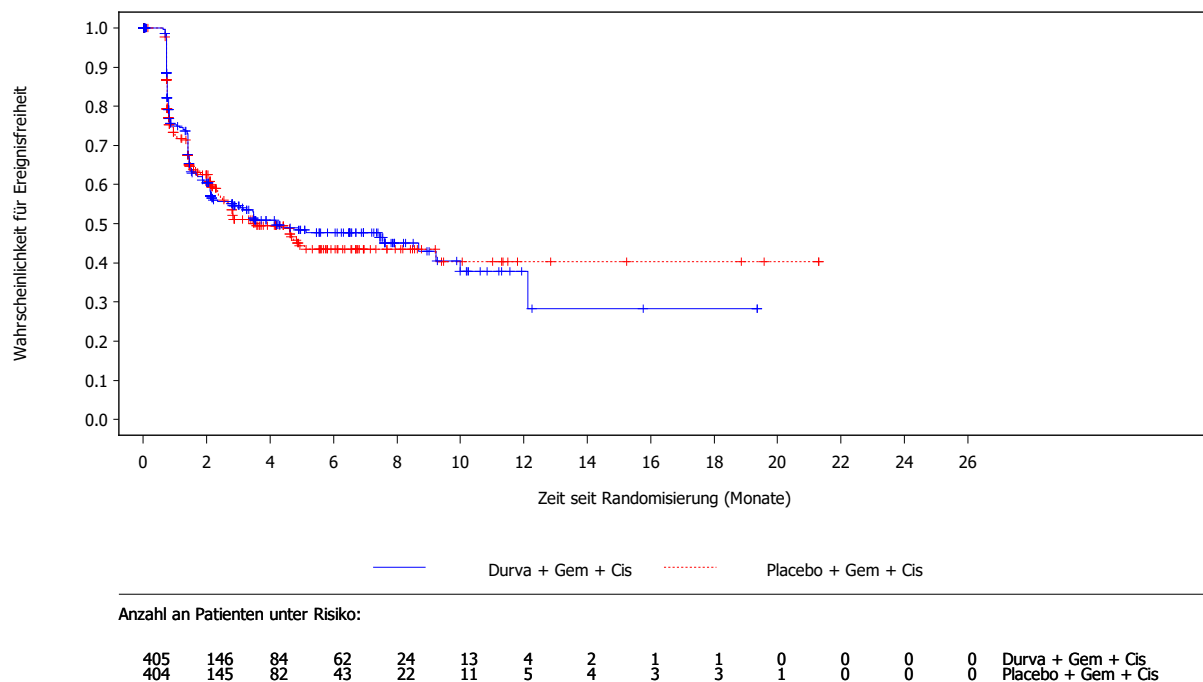


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.8

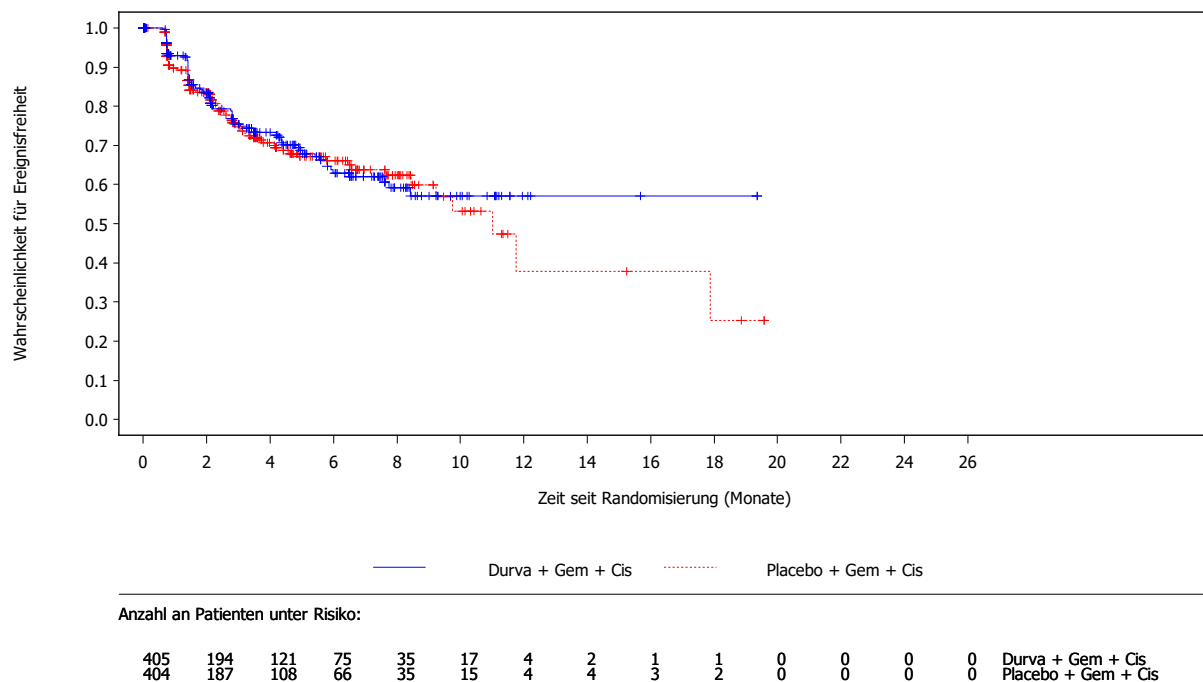


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.9

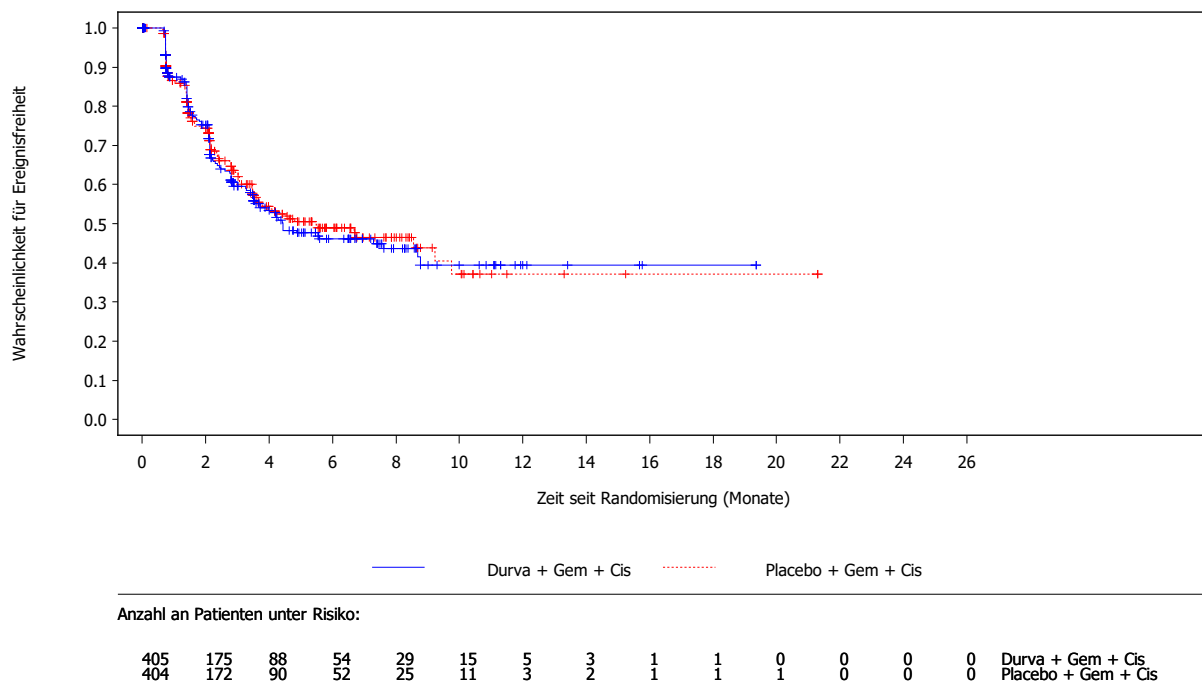


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.10

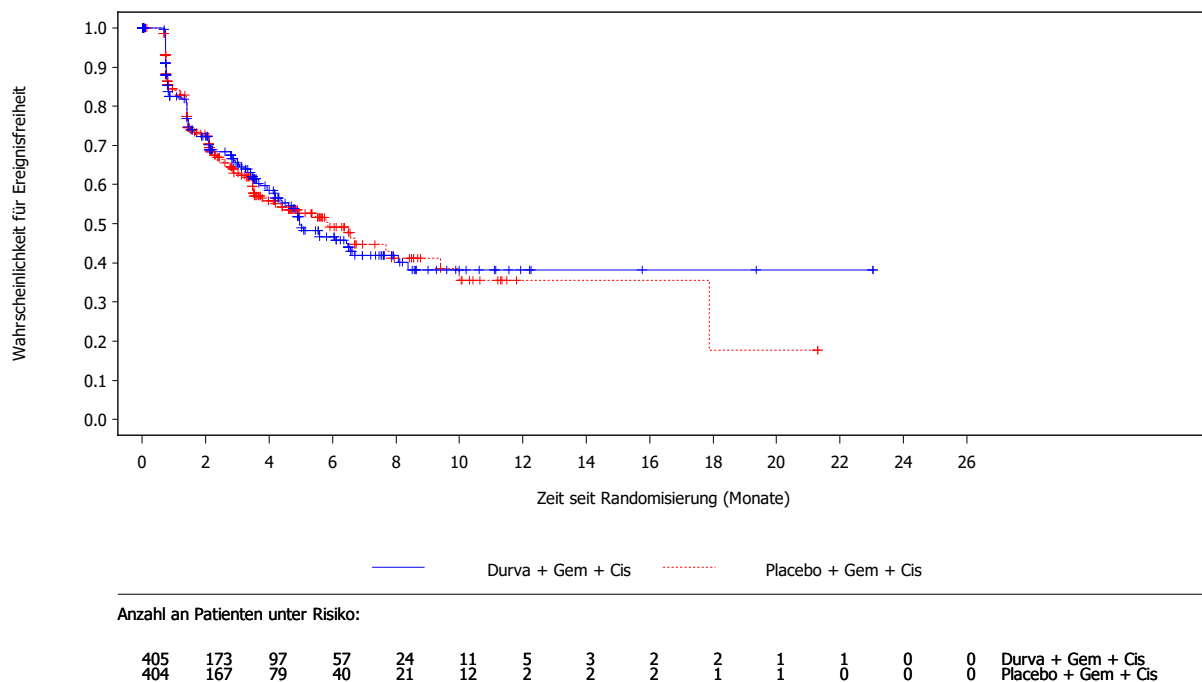


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.15

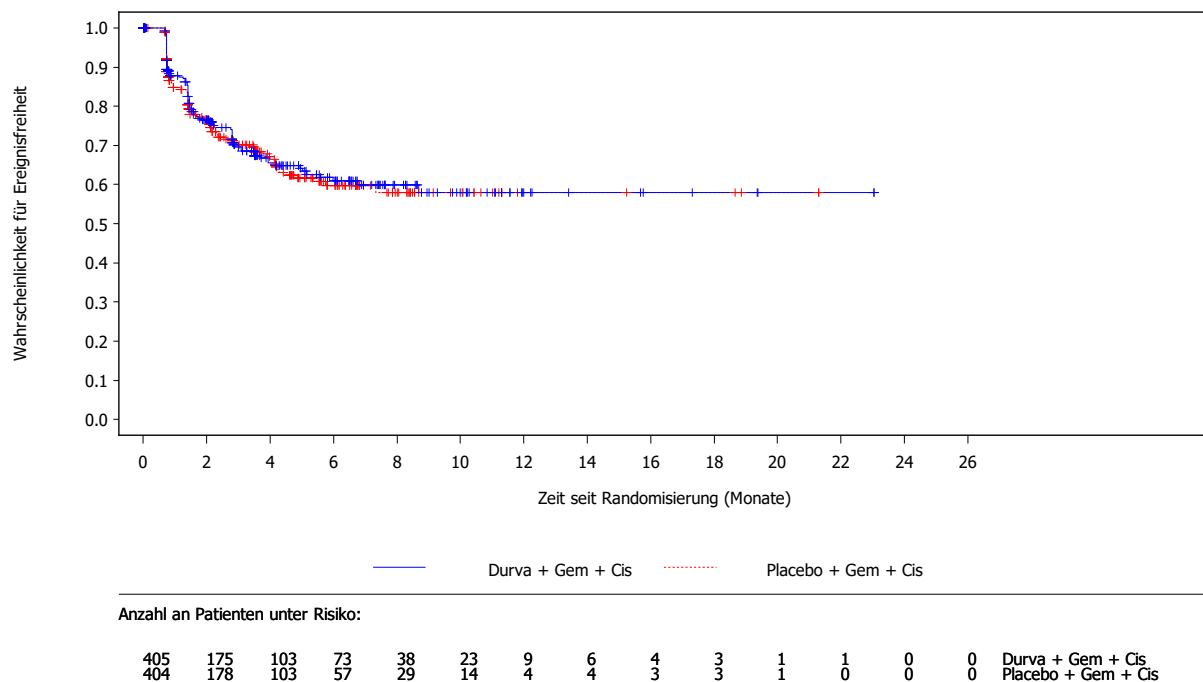


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.12

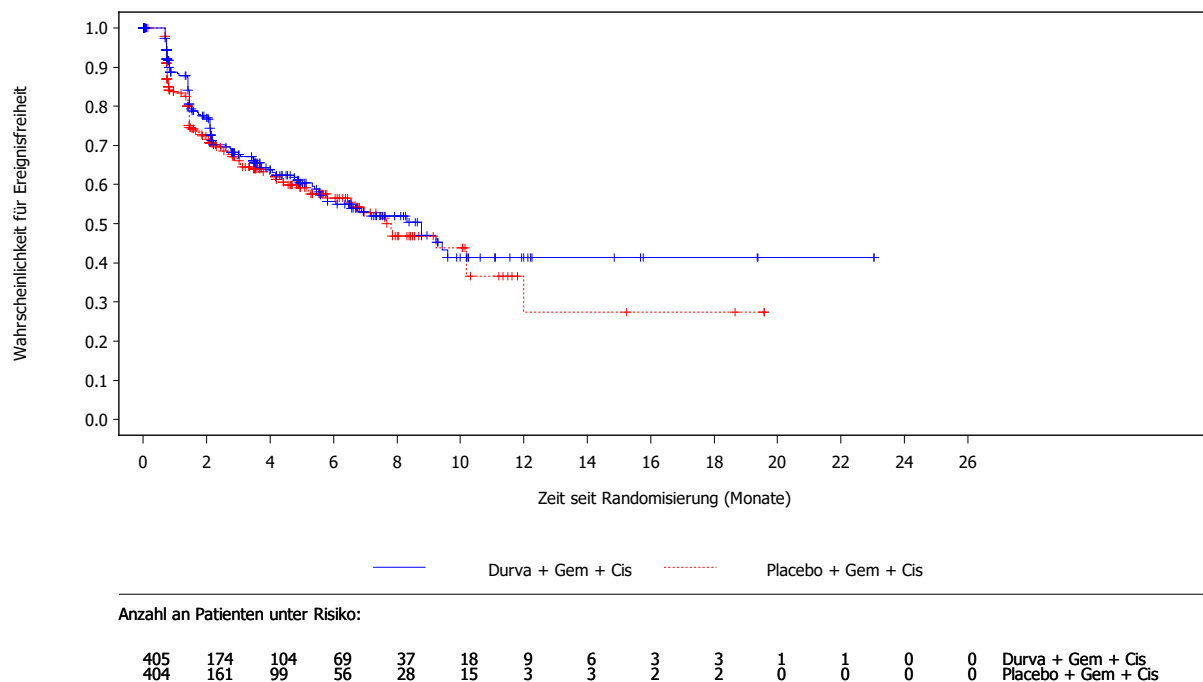


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.4.3.1

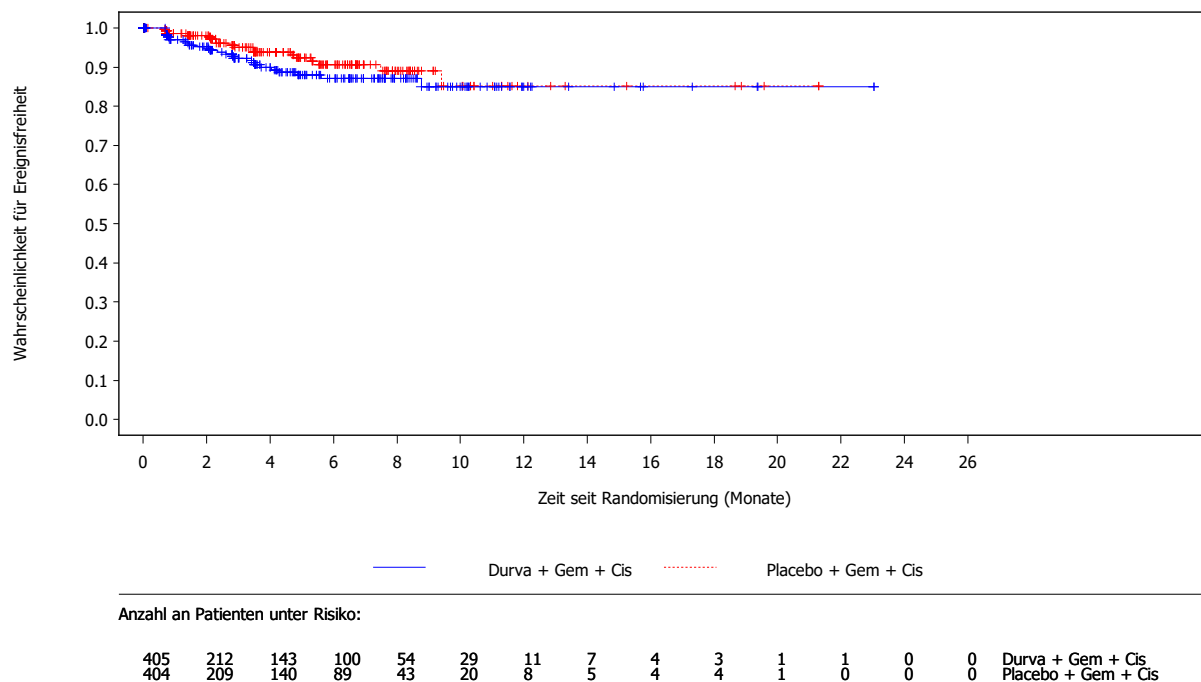


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.8.3.1

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
TOPAZ-1	<p>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung zusammengefasst werden können, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual [30]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Für die Bewertung der Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen herangezogen, hier sind höhere Werte mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Version 3 wurde zu Baseline, an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Ende der Gem/Cis-Behandlung und nachfolgend alle 4 Wochen bis 3 Monate nach Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Progression oder einem unerwünschten Ereignis oder bis zum Tod oder dem Rückzug der Einwilligung erhoben.</p> <p>Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus wurde folgende Analyse durchgeführt:</p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung:</u> Zeit von Randomisierung bis zur ersten Verringerung um ≥ 10 Punkte.</p> <p>Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) berechnet.</p> <p>Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen, für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit zwei oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat.</p> <p>Die Analyse basierte auf dem FAS und dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).</p> <p>EORTC QLQ-BIL21</p> <p>Der EORTC QLQ-BIL 21 ist ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul in Ergänzung zum EORTC QLQ-C30-Kernfragebogen und dient der Erfassung der Lebensqualität speziell für Patient:innen mit BTC. Der EORTC QLQ-BIL21 besteht aus 21 Fragen: 3 Einzelfragen zur Beurteilung der Nebenwirkungen, Problemen mit Drainagen und Gewichtsverlust sowie 18 Fragen, die 5 Skalen zugeordnet werden können, Symptome im Zusammenhang mit Essen (4</p>

Fragen), Gelbsucht (3 Fragen), Fatigue (3 Fragen), Schmerzen (4 Fragen) und Angst (4 Fragen). Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß EORTC Scoring Manual [30]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte bedeuten eine größere Symptomstärke bzw. eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der EORTC QLQ-BIL21 wurde zu Baseline, an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Ende der Gem/Cis-Behandlung und nachfolgend alle 4 Wochen bis 3 Monate nach Abbruch der Studienbehandlung aufgrund von Progression oder einem unerwünschten Ereignis oder bis zum Tod oder dem Rückzug der Einwilligung erhoben.

Für die Skalen und Einzelitems wurde folgende Analyse durchgeführt:

Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten Zunahme um ≥ 10 Punkte (MID10).

Das HR wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation) berechnet.

Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen, für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit zwei oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat.

Die Analyse basierte auf dem FAS und dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOPAZ-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BIL21, wurde doppelblind erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Die Analyse wurde basierend auf allen Patient:innen des FAS durchgeführt. Insgesamt waren die Rücklaufquoten für beide Fragebögen in beiden Behandlungsarmen bis mindestens Zyklus 22 durchgängig über 70 % (Tabelle 4-32), sodass die Daten aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Tabelle 4-32: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BIL21 (FAS)

TOPAZ-1-Studie Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)
EORTC QLQ-C30						
Baseline	372	324	87,1	383	333	86,9
Zyklus 02 Tag 01	345	303	87,8	353	321	90,9
Zyklus 03 Tag 01	304	255	83,9	304	252	82,9
Zyklus 04 Tag 01	287	248	86,4	289	246	85,1
Zyklus 05 Tag 01	265	226	85,3	255	200	78,4
Zyklus 06 Tag 01	247	205	83,0	242	200	82,6
Zyklus 07 Tag 01	226	172	76,1	209	166	79,4
Zyklus 08 Tag 01	215	172	80,0	193	150	77,7
Zyklus 09 Tag 01	189	147	77,8	151	122	80,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)
Zyklus 10 Tag 01	166	147	88,6	126	110	87,3
Zyklus 11 Tag 01	117	97	82,9	82	67	81,7
Zyklus 12 Tag 01	97	80	82,5	66	59	89,4
Zyklus 13 Tag 01	63	51	81,0	35	29	82,9
Zyklus 14 Tag 01	56	45	80,4	32	29	90,6
Zyklus 15 Tag 01	42	30	71,4	18	16	88,9
Zyklus 16 Tag 01	41	36	87,8	14	13	92,9
Zyklus 18 Tag 01	31	24	77,4	12	10	83,3
Zyklus 20 Tag 01	25	21	84,0	6	6	100
Zyklus 22 Tag 01	20	18	90,0	4	4	100
Zyklus 24 Tag 01	12	11	91,7	3	2	66,7
Zyklus 26 Tag 01	6	5	83,3	2	2	100
Zyklus 28 Tag 01	4	3	75,0	–	–	–
Follow-up Tag 30	267	99	37,1	312	114	36,5
Follow-up Monat 2	214	41	19,2	242	37	15,3
Follow-up Monat 3	174	24	13,8	205	25	12,2
EORTC QLQ-BIL21						
Baseline	359	303	84,4	377	312	82,8
Zyklus 02 Tag 01	334	294	88,0	349	318	91,1
Zyklus 03 Tag 01	294	244	83,0	299	246	82,3
Zyklus 04 Tag 01	276	236	85,5	284	240	84,5
Zyklus 05 Tag 01	257	218	84,8	250	196	78,4
Zyklus 06 Tag 01	240	197	82,1	237	195	82,3
Zyklus 07 Tag 01	219	164	74,9	204	161	78,9
Zyklus 08 Tag 01	208	168	80,8	189	146	77,2
Zyklus 09 Tag 01	182	141	77,5	148	118	79,7
Zyklus 10 Tag 01	159	140	88,1	123	107	87,0
Zyklus 11 Tag 01	113	93	82,3	81	67	82,7
Zyklus 12 Tag 01	93	79	84,9	66	59	89,4
Zyklus 13 Tag 01	63	51	81,0	35	29	82,9
Zyklus 14 Tag 01	56	45	80,4	32	29	90,6
Zyklus 15 Tag 01	42	30	71,4	18	16	88,9

TOPAZ-1-Studie Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)
Zyklus 16 Tag 01	41	36	87,8	14	13	92,9
Zyklus 18 Tag 01	30	23	76,7	12	10	83,3
Zyklus 20 Tag 01	25	21	84,0	6	6	100
Zyklus 22 Tag 01	20	18	90,0	4	4	100
Zyklus 24 Tag 01	12	11	91,7	3	2	66,7
Zyklus 26 Tag 01	6	5	83,3	2	2	100
Zyklus 28 Tag 01	4	3	75,0	–	–	–
Follow-up Tag 30	260	93	35,8	307	111	36,2
Follow-up Monat 2	210	38	18,1	240	37	15,4
Follow-up Monat 3	173	24	13,9	204	25	12,3
Analysepopulation: FAS (ITT) Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.9.1 und Tabelle 2.9.2						

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) und des EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1- Studie Messinstru- ment	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus							
Globaler Gesund- heitsstatus	405	145 (35,8)	4,3 [2,8; 6,3]	405	145 (35,8)	4,2 [2,4; 6,7]	0,96 [0,76; 1,21] 0,7458

TOPAZ-1-Studie Messinstrument	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen							
Physische Funktion	405	141 (34,8)	3,5 [2,8; 6,5]	405	138 (34,1)	4,2 [3,2; 6,5]	1,02 [0,80; 1,29] 0,8388
Rollen- funktion	405	166 (41,0)	2,2 [2,1; 2,9]	405	171 (42,2)	2,6 [2,1; 3,5]	1,03 [0,83; 1,28] 0,7395
Kognitive Funktion	405	158 (39,0)	3,0 [2,8; 3,6]	405	142 (35,1)	3,8 [2,8; 5,4]	1,12 [0,89; 1,41] 0,2833
Emotionale Funktion	405	100 (24,7)	12,2 [5,8; NE]	405	111 (27,4)	6,8 [4,3; NE]	0,85 [0,65; 1,11] 0,2284
Soziale Funktion	405	152 (37,5)	3,1 [2,1; 4,5]	405	142 (35,1)	3,7 [2,7; 5,6]	1,08 [0,86; 1,35] 0,4496
EORTC QLQ-BIL21 – Skalen							
Schmerz	405	86 (21,2)	NE [NE; NE]	405	92 (22,7)	8,5 [6,6; NE]	0,98 [0,73; 1,32] 0,8847
Fatigue	405	165 (40,7)	1,5 [1,4; 2,1]	405	166 (41,0)	2,2 [1,5; 2,9]	1,16 [0,93; 1,44] 0,1883
Gelbsucht	405	119 (29,4)	5,6 [3,6; 7,5]	405	123 (30,4)	4,8 [3,9; 7,5]	0,98 [0,76; 1,26] 0,9133
Angst	405	91 (22,5)	11,1 [6,7; NE]	405	92 (22,7)	NE [NE; NE]	0,96 [0,71; 1,28] 0,6696
Essen	405	133 (32,8)	3,9 [2,8; 4,9]	405	116 (28,6)	5,7 [3,9; 9,2]	1,22 [0,95; 1,57] 0,1239
EORTC QLQ-BIL21 – Einzelfragen							
Neben- wirkung der Behandlung	405	173 (42,7)	1,5 [1,4; 2,1]	405	172 (42,5)	2,3 [1,6; 2,9]	1,16 [0,93; 1,43] 0,2360
Drainage	405	49 (12,1)	NE [NE; NE]	405	31 (7,7)	NE [NE; NE]	1,67 [1,07; 2,65] 0,0243
Gewichts- verlust	405	97 (24,0)	9,3 [6,3; NE]	405	85 (21,0)	17,5 [9,2; NE]	1,22 [0,91; 1,64] 0,1845

TOPAZ-1-Studie Messinstrument	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
<p>Analysepopulation: FAS (ITT)</p> <p>Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 zensiert. Patient:innen, die zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und am Leben waren oder die mehr als zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zur letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Patient:innen für die eine Bewertung zu Baseline vorlag, die bis zum Auswertungszeitpunkt keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen und die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Bewertung verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen mit zwei oder mehr verpassten PRO-Bewertungsvisiten wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren PRO-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert, unabhängig davon, ob danach eine Verschlechterung oder der Tod eintrat.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation). Das 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Analyse mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Adjustierung nach Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation).</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2.2 und Tabelle 2.3.2</p>							

Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

EORTC QLQ-C30

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

EORTC QLQ-BIL21

Für den Fragebogen EORTC QLQ-BIL21 zeigten sich für alle Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei den Einzelfragen ergab sich in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Einzelfrage Drainage ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 1,67 [1,07; 2,65]; p=0,0243). Im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm lag eine klinisch relevante Verschlechterung der Einzelfrage Drainage bei 12,1 % der Patienten vor, im Placebo + Gem/Cis-Studienarm bei 7,7 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. In allen anderen Einzelfragen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In Abbildung 17 bis Abbildung 30 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, und für die Skalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-BIL21 dargestellt.

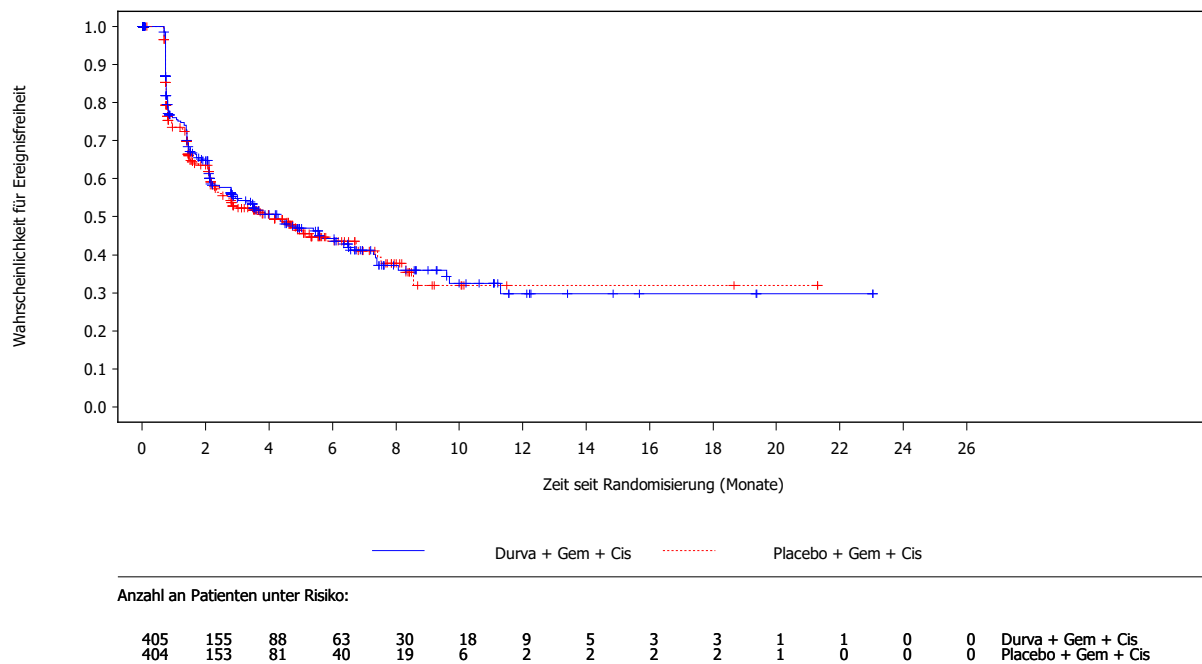


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstaus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.1

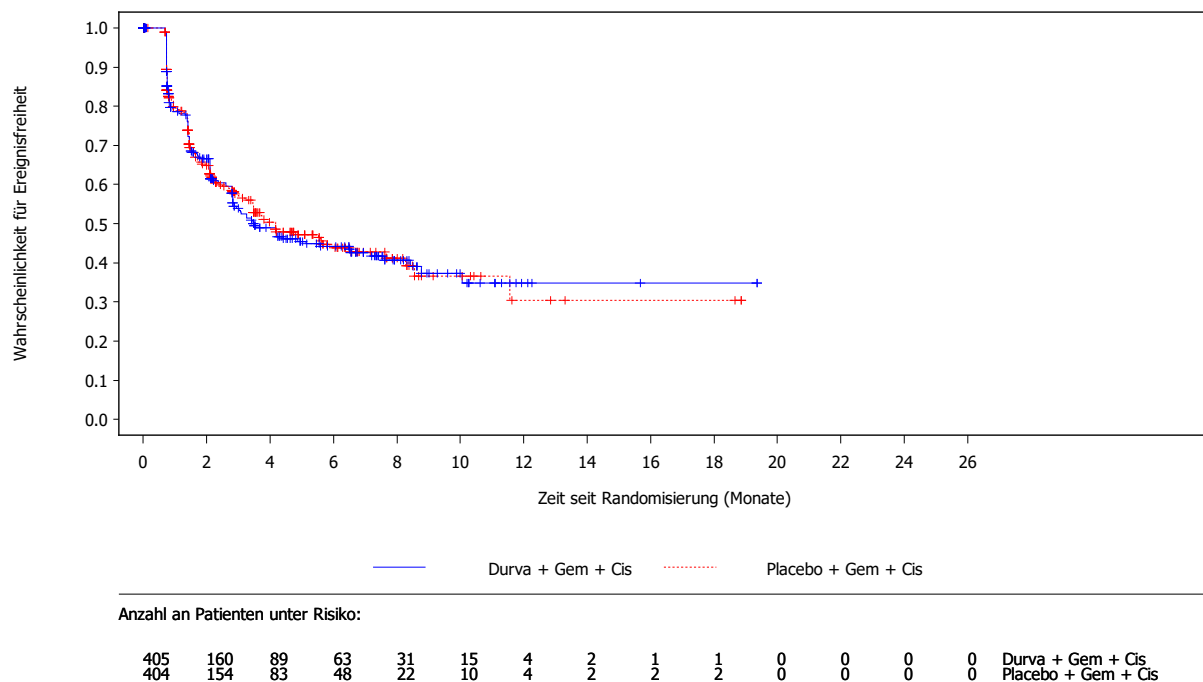


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.2

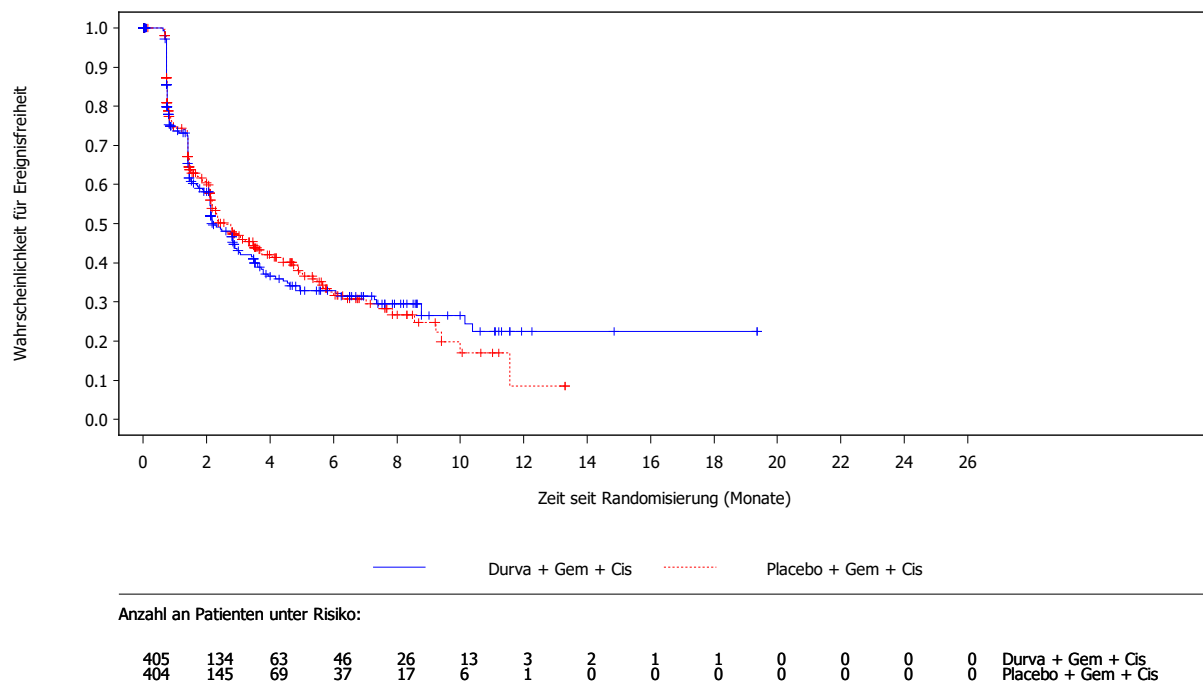


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.3

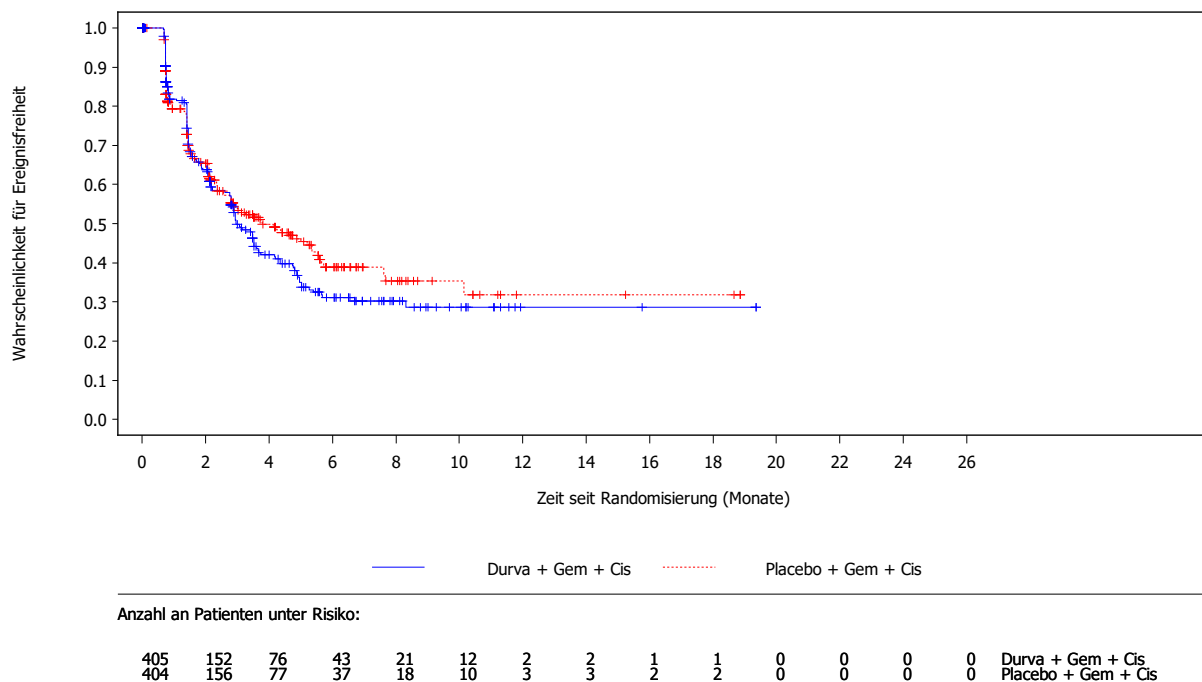


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.4

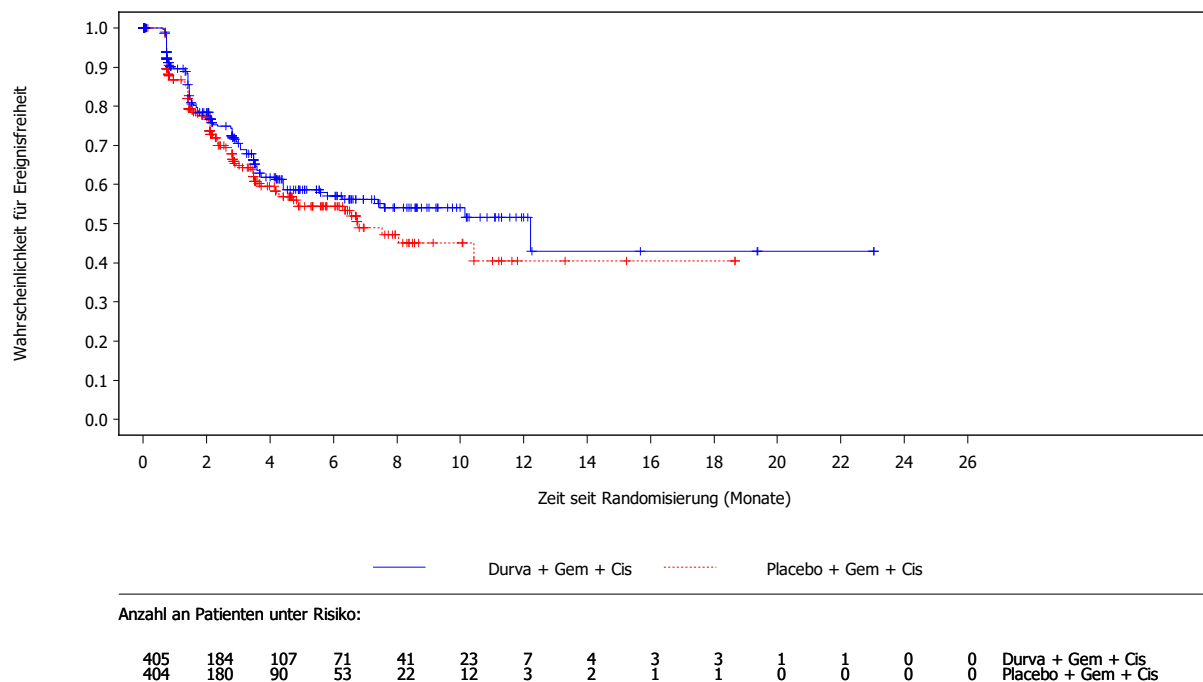


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der emotionalen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.5

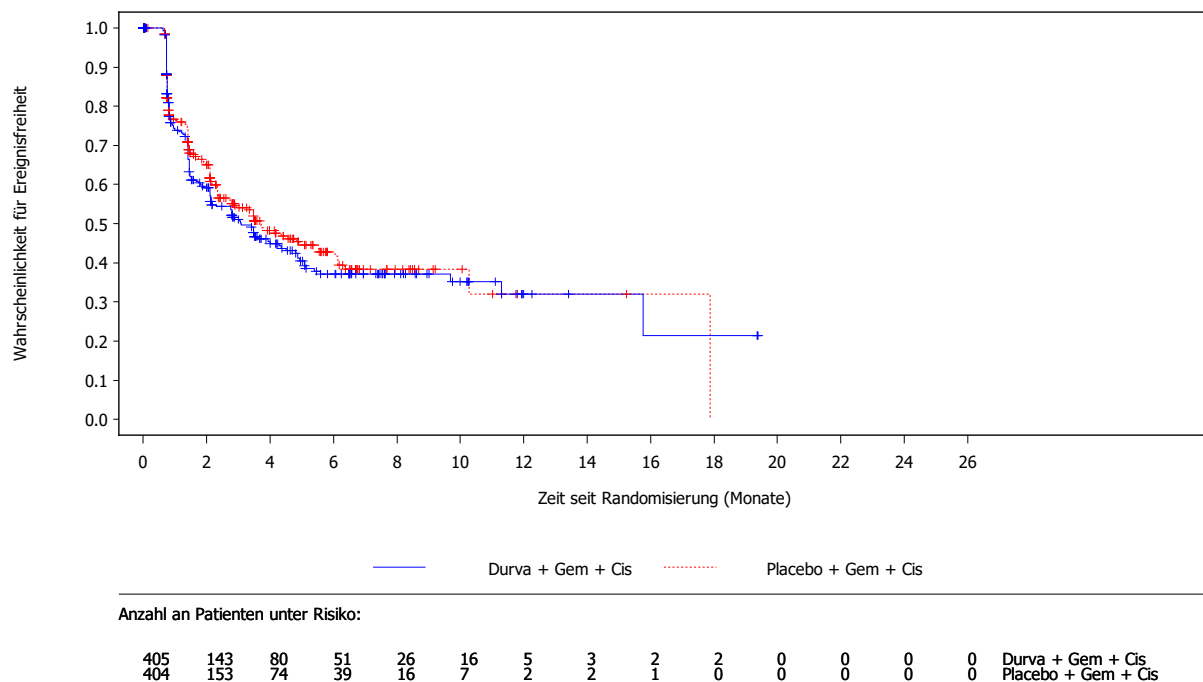


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der sozialen Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.3.6

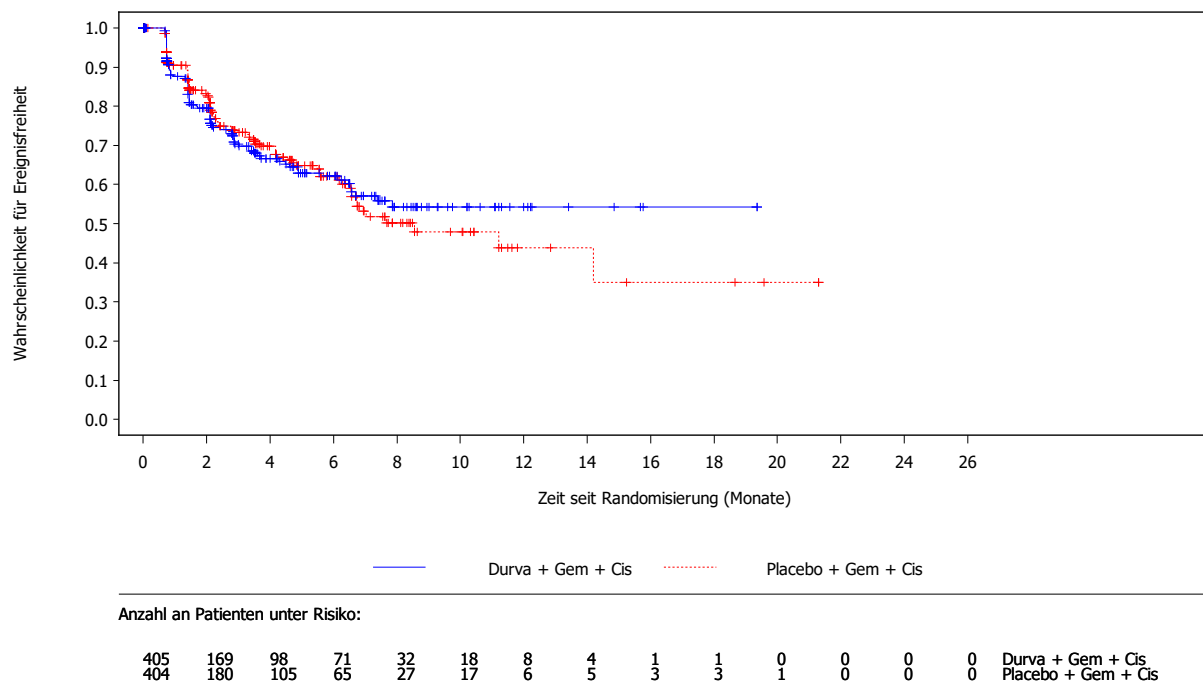


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.1

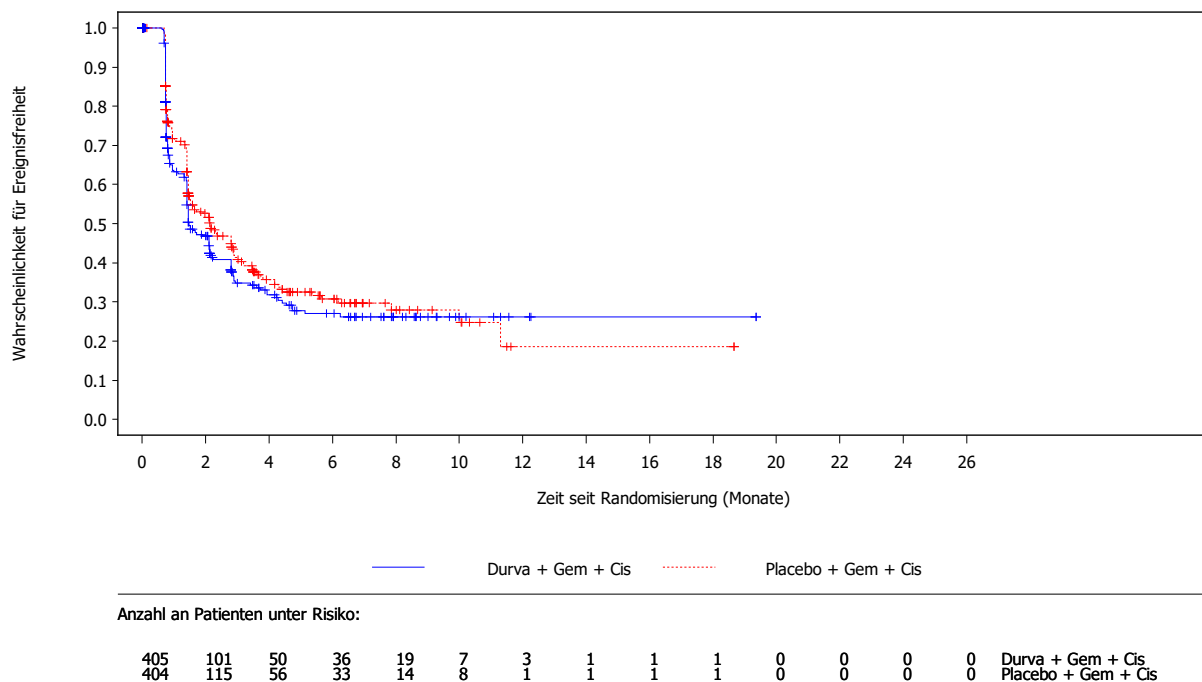


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.2

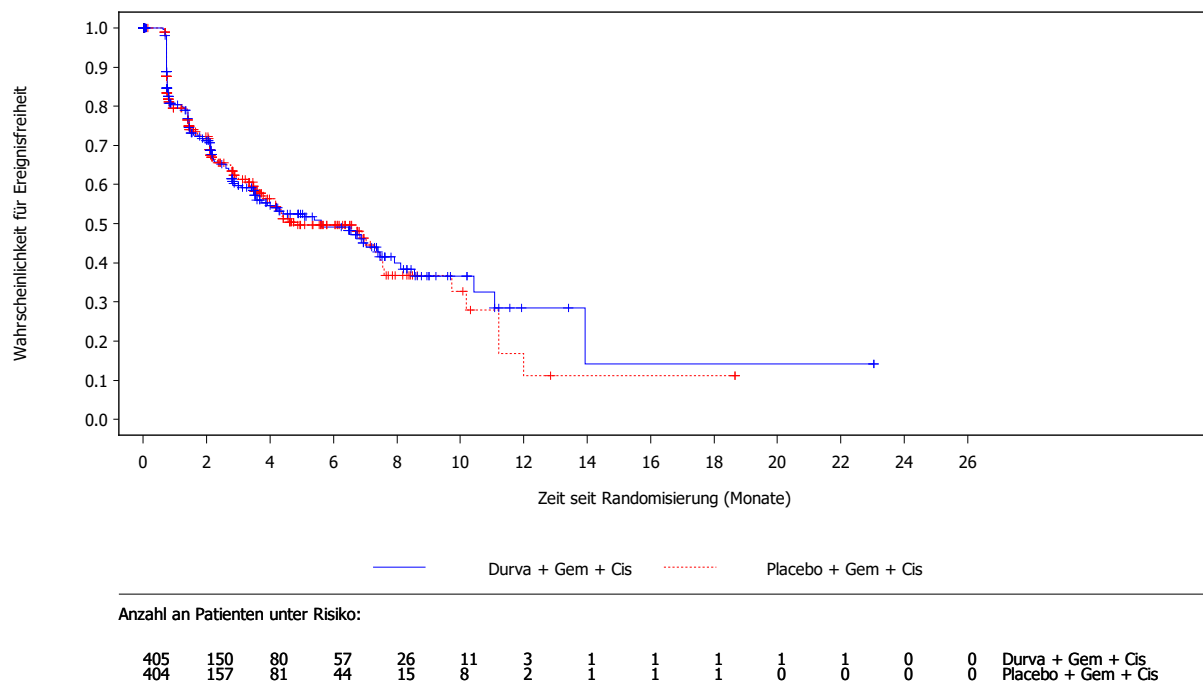


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Gelbsucht des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.3

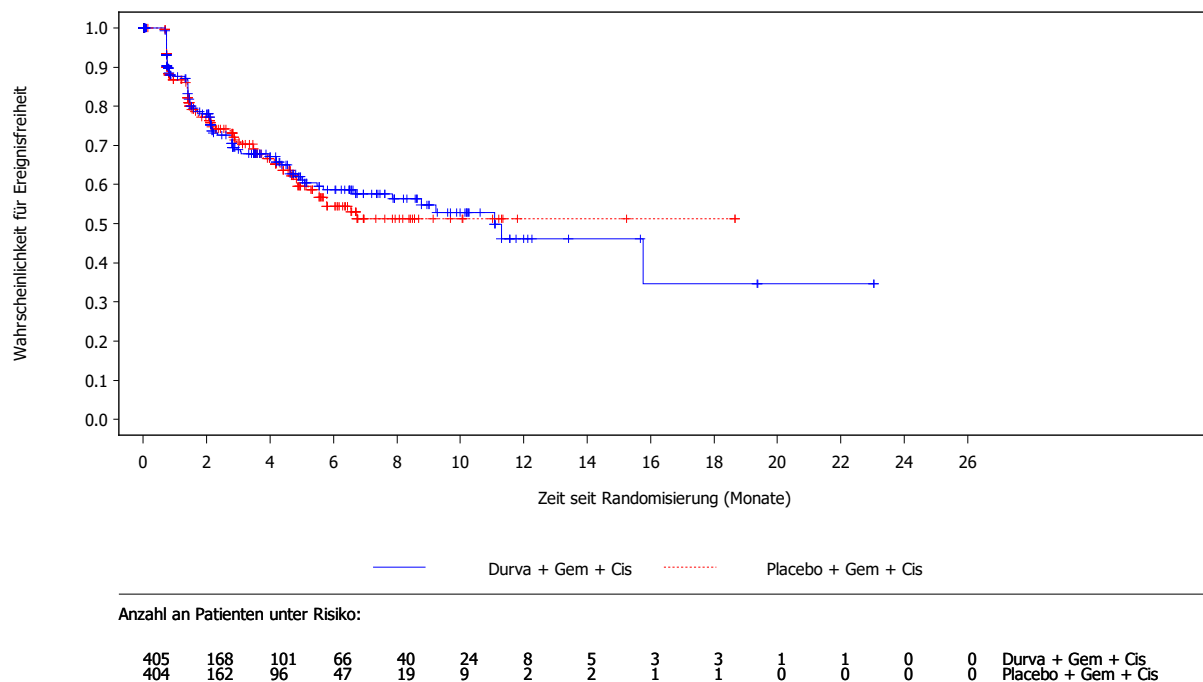


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Sskala Angst des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.4

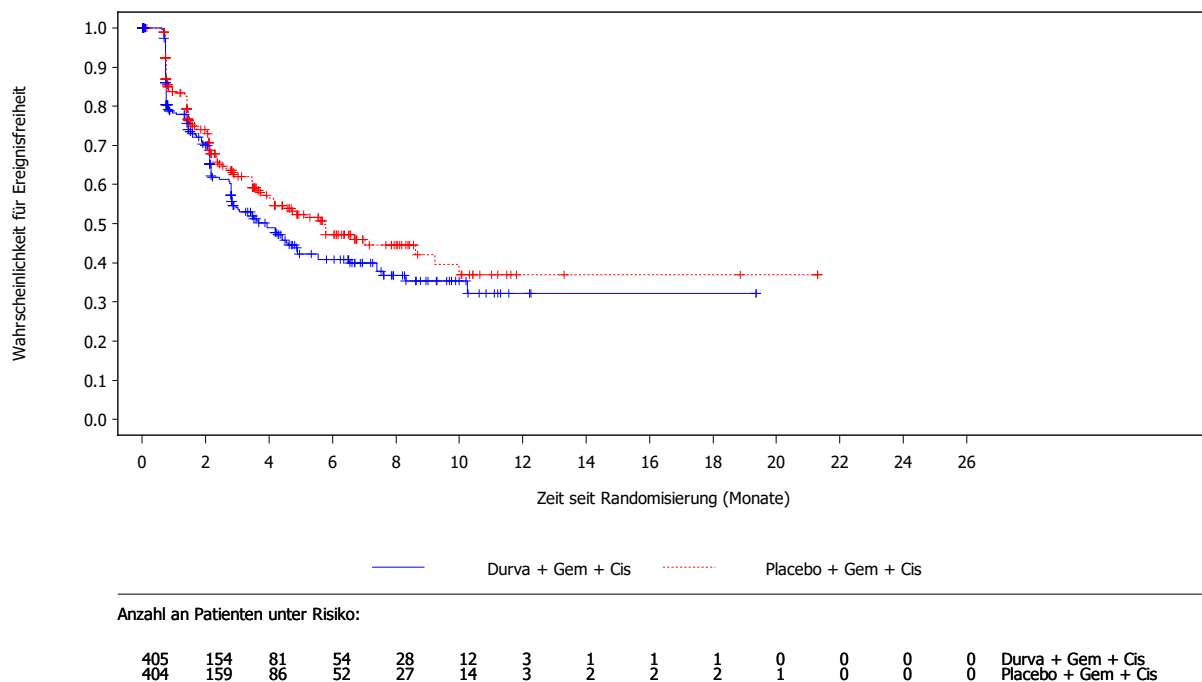


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Essen des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.5

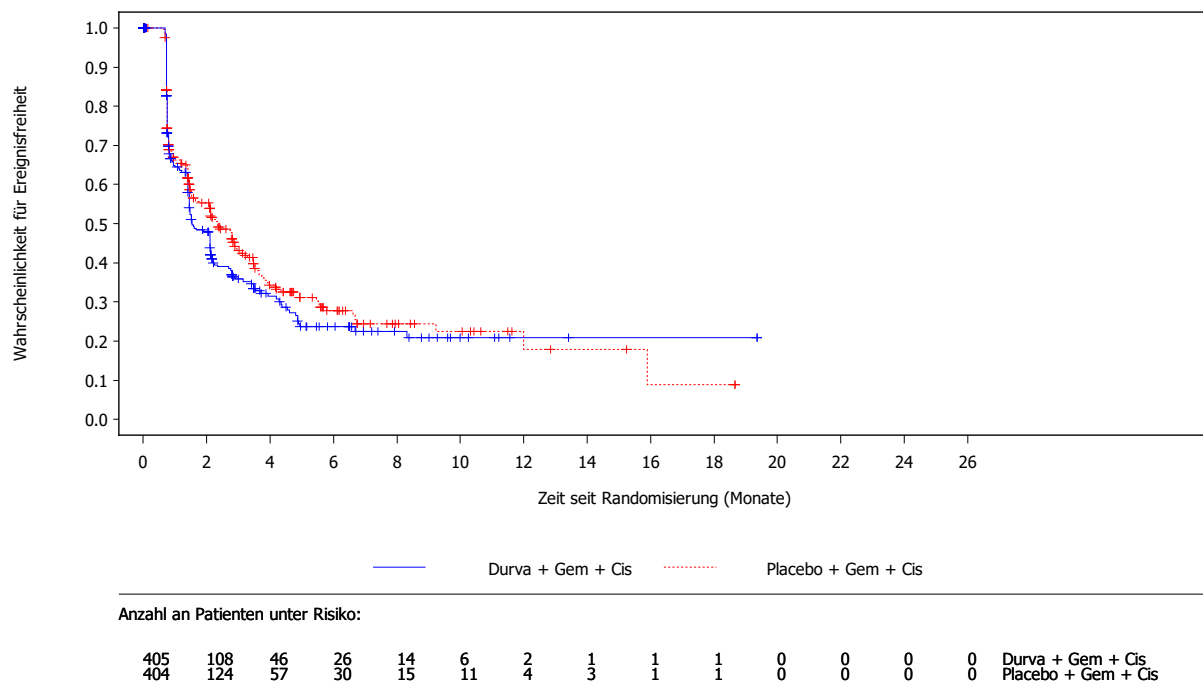


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Einzelfrage Nebenwirkung der Behandlung des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)] Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.6

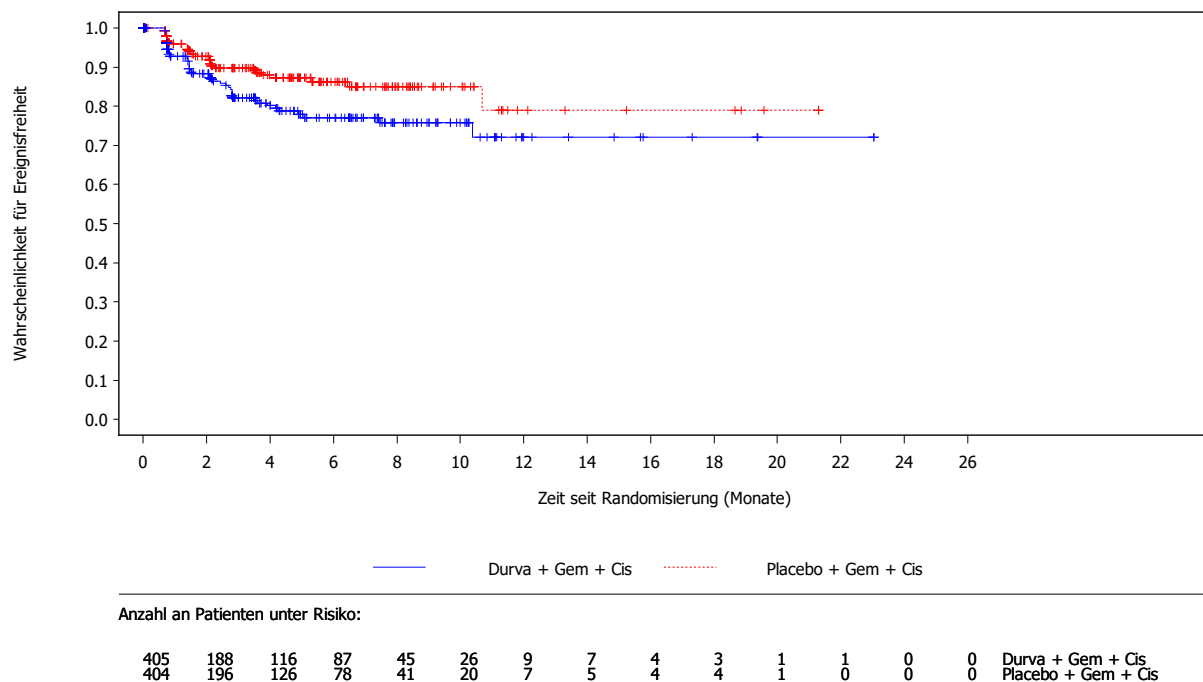


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Einzelfrage Drainage des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.7

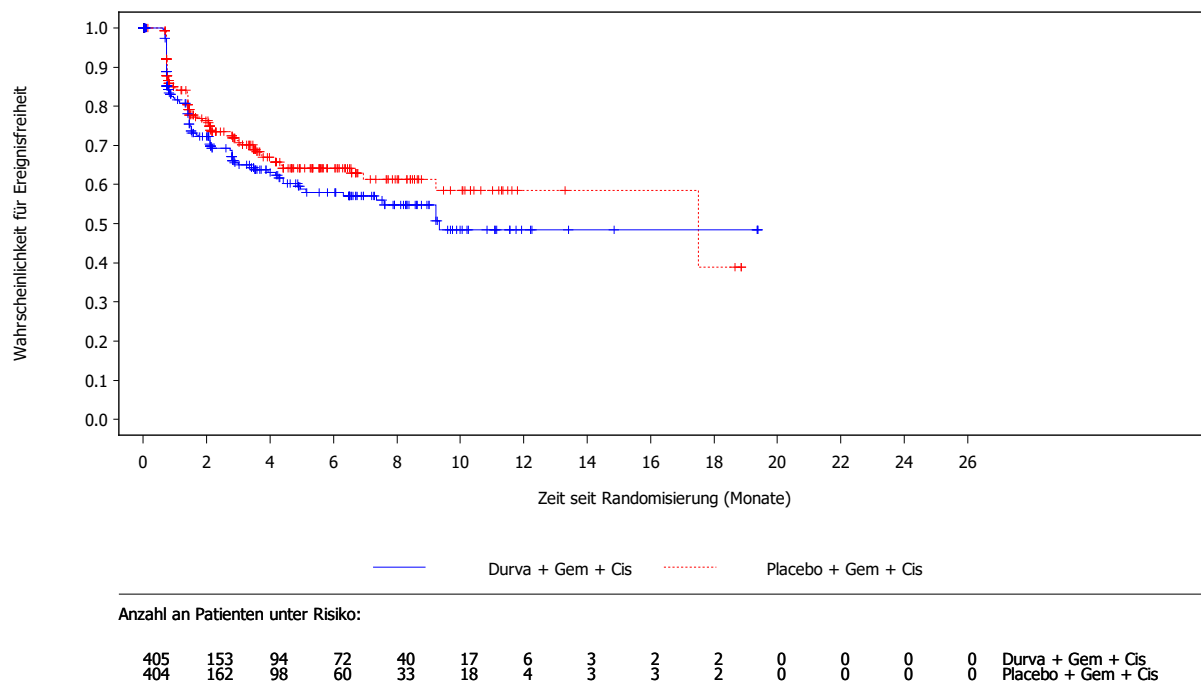


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Einzelfrage Gewichtsverlust des EORTC QLQ-BIL21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)]
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.3.8

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
TOPAZ-1	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Sicherheitspopulation (SAS). Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patient:innen wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 24.0, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 5.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis einschließlich des Beginns einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder bis zum Tod auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>Bei <i>Time-to event</i>-Analysen wurde jede:r Patient:in, von dem:der nicht bekannt war, ob er:sie das interessierende unerwünschte Ereignis erlitten hat, auf der Grundlage des früheren Auftretens von folgenden Zensierungsregeln zensiert: i) Datum des Todes oder ii) Datum des Abbruchs der randomisierten Behandlung im Rahmen der Studie + 90 Tage oder iii) Verabreichung einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder iv) Datenschnitt, d. h. das letzte Datum, an dem Informationen zur Sicherheit für den:die jeweilige:n Patient:in erwartet wurden.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem Datenschnitt 25. Februar 2022 (globale Kohorte) bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p><u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) <p><u>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse • Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) <p><u>Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach SOC und PT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^a • Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^a • Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT^a • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) <p><u>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; Auswertungen nach Kategorie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie • Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungszeiten mit Durvalumab bzw. Placebo zwischen dem Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und dem Placebo + Gem/Cis-Studienarm wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses herangezogen. Die Behandlungszeiten mit Gem/Cis waren zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Folgende statistische Analyse wurde durchgeführt:

- Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Das HR wurde mithilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines Log-Rank-Tests berechnet. Es wurde jeweils die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Die Kaplan-Meier-Kurven für nicht signifikante unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bzw. Kategorien wurden in Anhang 4-G dargestellt.

PRO-CTCAE (ergänzend dargestellt)

Der PRO-CTCAE dient der Erfassung der Verträglichkeit der Behandlung aus Patientensicht anhand folgender Kategorien: Auftreten, Häufigkeit, Schweregrad, Beeinträchtigung der üblichen oder täglichen Aktivitäten durch die Symptome innerhalb der letzten 7 Tage. Der PRO-CTCAE wurde nur in Ländern erhoben, in welchen eine linguistisch validierte Version existiert. Alle Patient:innen für welche eine entsprechende Übersetzung zur Verfügung stand, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Folgende 10 Fragen des PRO-CTCAE-Fragebogens zu ausgewählten Symptomen wurden den Patient:innen in der TOPAZ-1-Studie gestellt:

- Schweregrad der Wunden im Mund oder Rachen
- Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten durch Mund- und Rachenwunden
- Schweregrad der Kurzatmigkeit
- Beeinträchtigung der gewohnten Aktivitäten durch Kurzatmigkeit
- Schweregrad des Hustens
- Beeinträchtigung durch Husten
- Ausschlag (ja/nein)
- Haarausfall
- Schweregrad des Taubheitsgefühls oder Kribbelns in Händen oder Füßen
- Beeinträchtigung durch Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Händen oder Füßen

Für die Analyse des PRO-CTCAE-Fragebogens wird für jede:n Patient:in ein maximaler Post-Baseline-Score (d. h. schlechtester Post-Baseline-Score) bestimmt. Dabei werden nur dann die Patientendaten in der Analyse berücksichtigt, wenn der maximale Post-Baseline-Score schlechter als der Baseline-Score ist. Die Anzahl der Patient:innen mit einem maximalen Post-Baseline-Score ≥ 3 werden zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Es werden das OR, das RR und das RD angegeben.

Das OR wurde mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren ermittelt. Das zugehörige 95%-KI und der p-Wert wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.

Die Analyse des RR erfolgte unter Verwendung eines stratifizierten log-binominalen Regressionsmodells mit dem Modellterm Behandlung. Das zugehörige 95%-Profil-Likelihood-KI und der zweiseitige p-Wert wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.

Die RD wurde mittels einer stratifizierten Binomialverteilung und einer Identität-Verknüpfungsfunktion ermittelt. Das zugehörige 95%-Profil-Likelihood-KI und der zweiseitige p-Wert wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.

Die Analyse basierte auf dem SAS und auf dem Datenschnitt 11. August 2021 (globale Kohorte) bzw. dem Datenschnitt 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte).

a: Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOPAZ-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ einschließlich PRO-CTCAE wurde doppelblind erhoben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse und des PRO-CTCAE basierte auf der Sicherheitspopulation (SAS). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Insgesamt waren die Rücklaufquoten des PRO-CTCAE in beiden Behandlungsarmen bis mindestens Zyklus 22 durchgängig über 70 % (siehe Tabelle 4-36). Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer war im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm länger als im Placebo + Gem/Cis-Studienarm. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm sind die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab verzerrt. Aus diesem Grund wurde gemäß den Anforderungen der Dossievorlage die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert. Insgesamt wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Tabelle 4-36: Rücklaufquote für den PRO-CTCAE (SAS)

TOPAZ-1-Studie Messinstrument Zeitpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis		
	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Frage- bögen	Erhaltene und auswert- bare Frage- bögen	Com- pliance Rate (%)
PRO-CTCAE						
Baseline	255	199	78,0	251	197	78,5
Zyklus 02 Tag 01	240	205	85,4	233	208	89,3
Zyklus 03 Tag 01	220	180	81,8	201	157	78,1
Zyklus 04 Tag 01	208	173	83,2	190	157	82,6
Zyklus 05 Tag 01	197	165	83,8	171	135	78,9
Zyklus 06 Tag 01	186	149	80,1	162	129	79,6
Zyklus 07 Tag 01	171	128	74,9	138	115	83,3
Zyklus 08 Tag 01	163	129	79,1	127	98	77,2
Zyklus 09 Tag 01	142	105	73,9	102	80	78,4
Zyklus 10 Tag 01	124	107	86,3	88	76	86,4
Zyklus 11 Tag 01	91	76	83,5	62	52	83,9
Zyklus 12 Tag 01	78	66	84,6	48	43	89,6
Zyklus 13 Tag 01	54	44	81,5	26	22	84,6
Zyklus 14 Tag 01	48	38	79,2	23	21	91,3
Zyklus 15 Tag 01	37	27	73,0	13	12	92,3
Zyklus 16 Tag 01	36	32	88,9	11	10	90,9
Zyklus 18 Tag 01	26	20	76,9	10	8	80,0
Zyklus 20 Tag 01	22	18	81,8	6	6	100
Zyklus 22 Tag 01	17	15	88,2	4	4	100
Zyklus 24 Tag 01	10	9	90,0	3	2	66,7
Zyklus 26 Tag 01	5	4	80,0	2	2	100
Zyklus 28 Tag 01	3	2	66,7	–	–	–
Follow-up Tag 30	181	61	33,7	197	69	35,0
Follow-up Monat 2	149	23	15,4	156	19	12,2
Follow-up Monat 3	125	17	13,6	136	14	10,3
Analysepopulation: SAS (ITT) Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.7.1						

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-37 liefert einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse	402	399 (99,3)	0,2 [0,1; 0,2]	403	399 (99,0)	0,2 [0,2; 0,2]	0,98 [0,85; 1,12] 0,7681
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	402	190 (47,3)	9,5 [7,0; 16,2]	403	171 (42,4)	11,2 [8,3; 17,5]	1,07 [0,87; 1,32] 0,5291
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	402	56 (13,9)	NE [NE; NE]	403	57 (14,1)	NE [NE; NE]	0,94 [0,65; 1,36] 0,7384
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	402	313 (77,9)	2,1 [1,6; 2,4]	403	315 (78,2)	1,6 [1,3; 2,1]	0,89 [0,76; 1,04] 0,1483
<p>Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und Ereignisse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das nur die Behandlung einbezieht, unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Angang 4-G Tabelle 3.2.1, Tabelle 3.2.2, Tabelle 3.2.3 und Tabelle 3.2.4</p>							

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab + Gem/Cis: 99,3 % versus Placebo + Gem/Cis: 99,0 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und dem Placebo + Gem/Cis-Studienarm (HR [95%-KI]: 0,98 [0,85; 1,12]; p=0,7681).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm etwas häufiger auf als im Placebo + Gem/Cis-Studienarm (Durvalumab + Gem/Cis: 47,3 % versus Placebo + Gem/Cis: 42,4 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,07 [0,87; 1,32]; p=0,5291).

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab + Gem/Cis: 13,9 % versus Placebo + Gem/Cis: 14,1 %). Hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,65; 1,36]; p=0,7384).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab + Gem/Cis: 77,9 % versus Placebo + Gem/Cis: 78,2 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,89 [0,76; 1,04]; p=0,1483).

In Abbildung 31 bis Abbildung 34 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

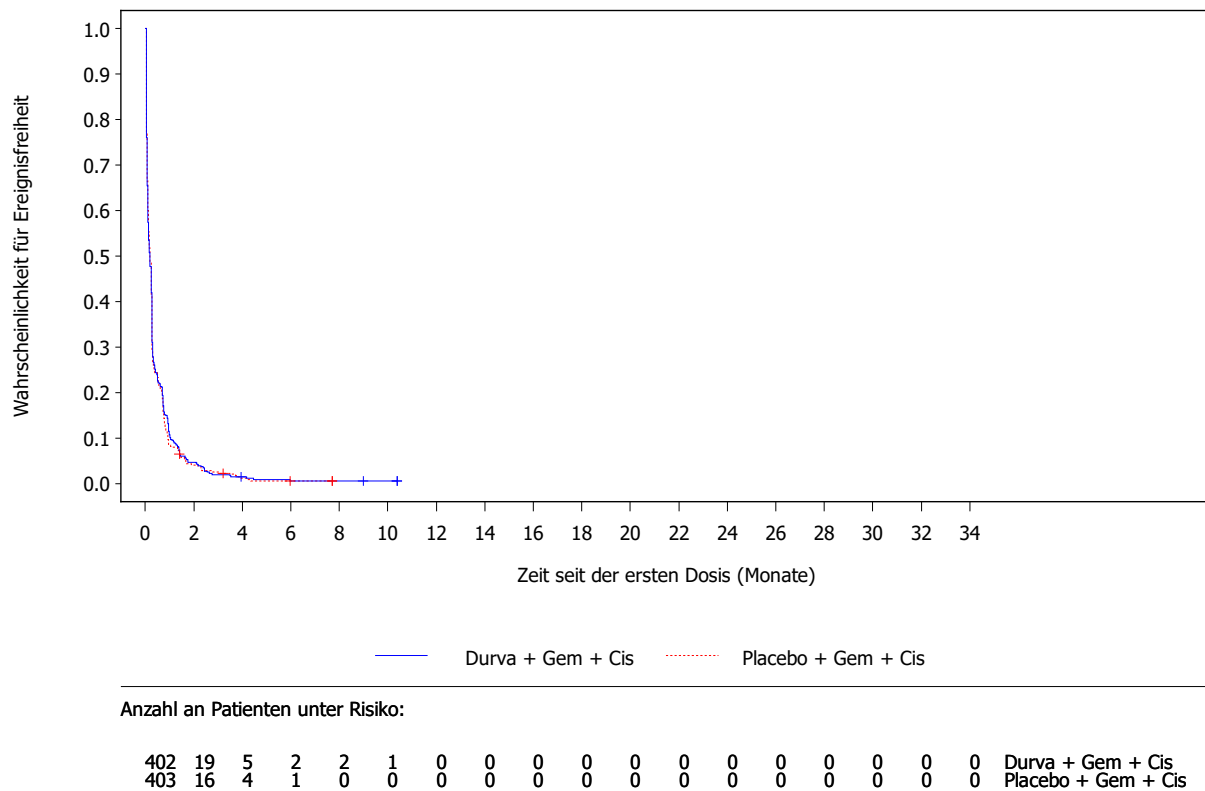


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.1

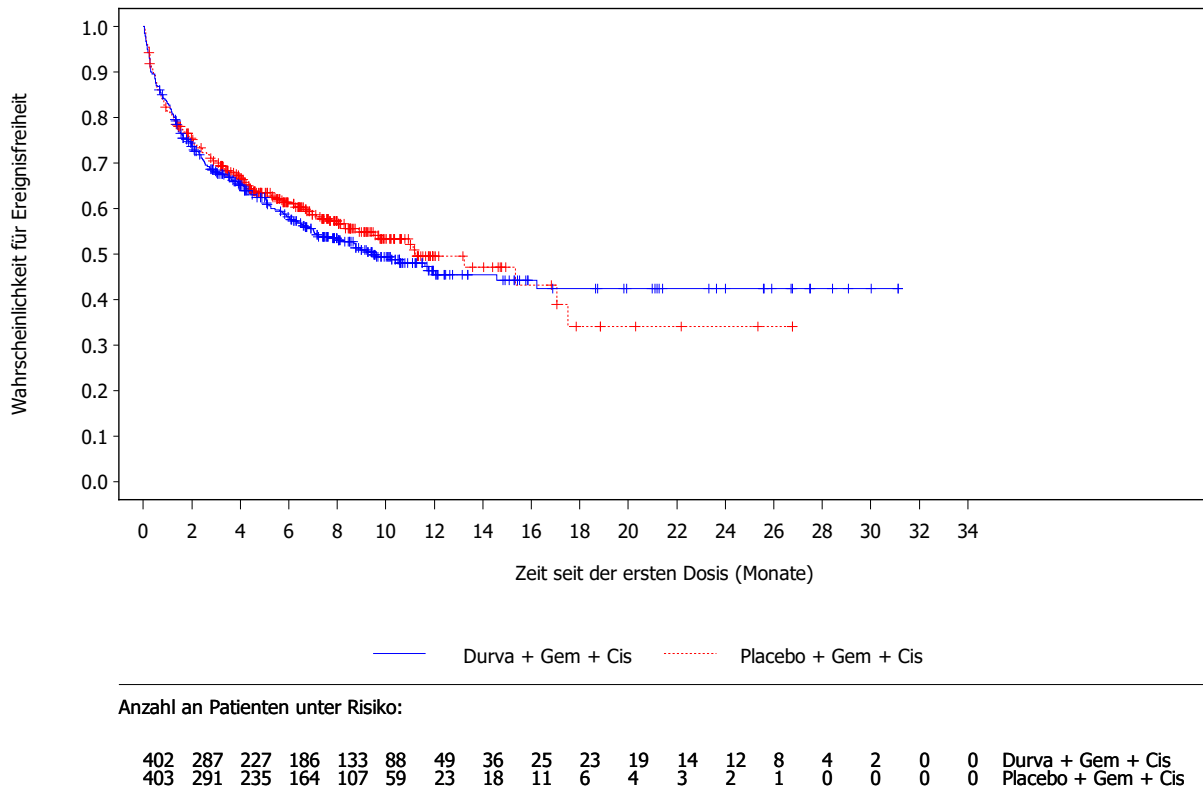


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.100

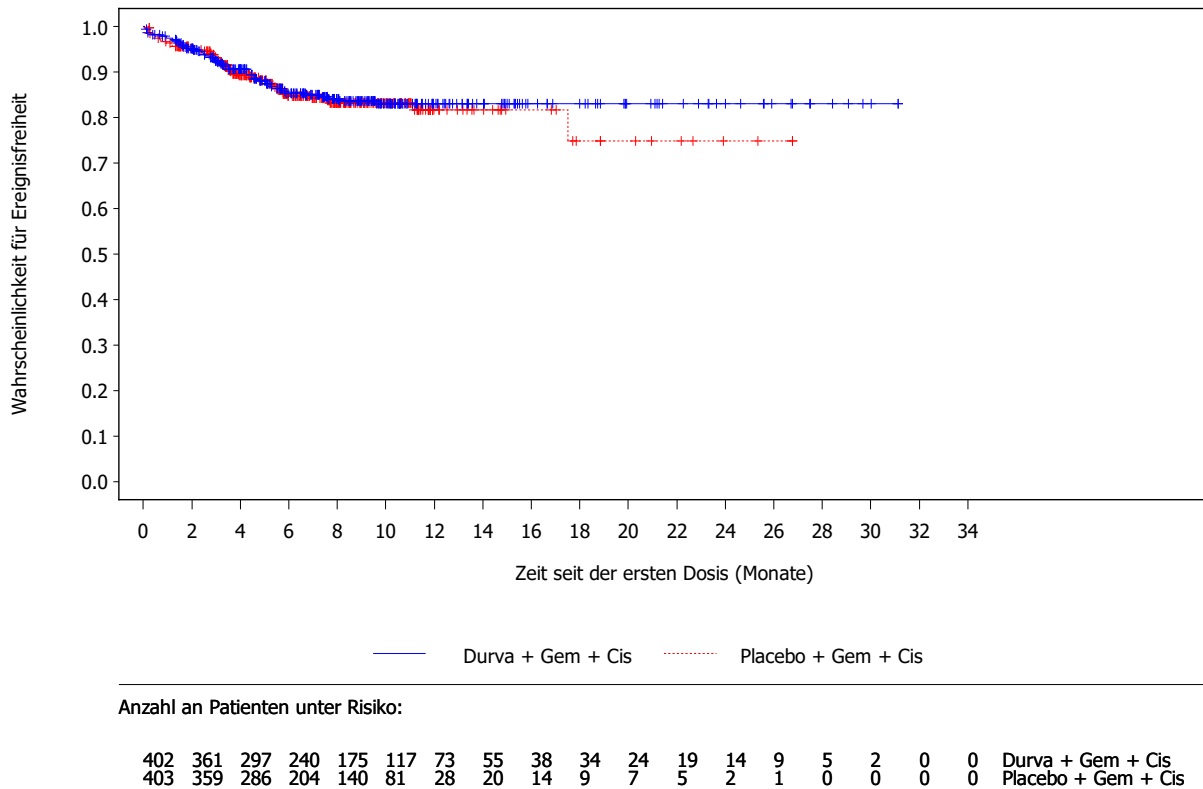


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.118

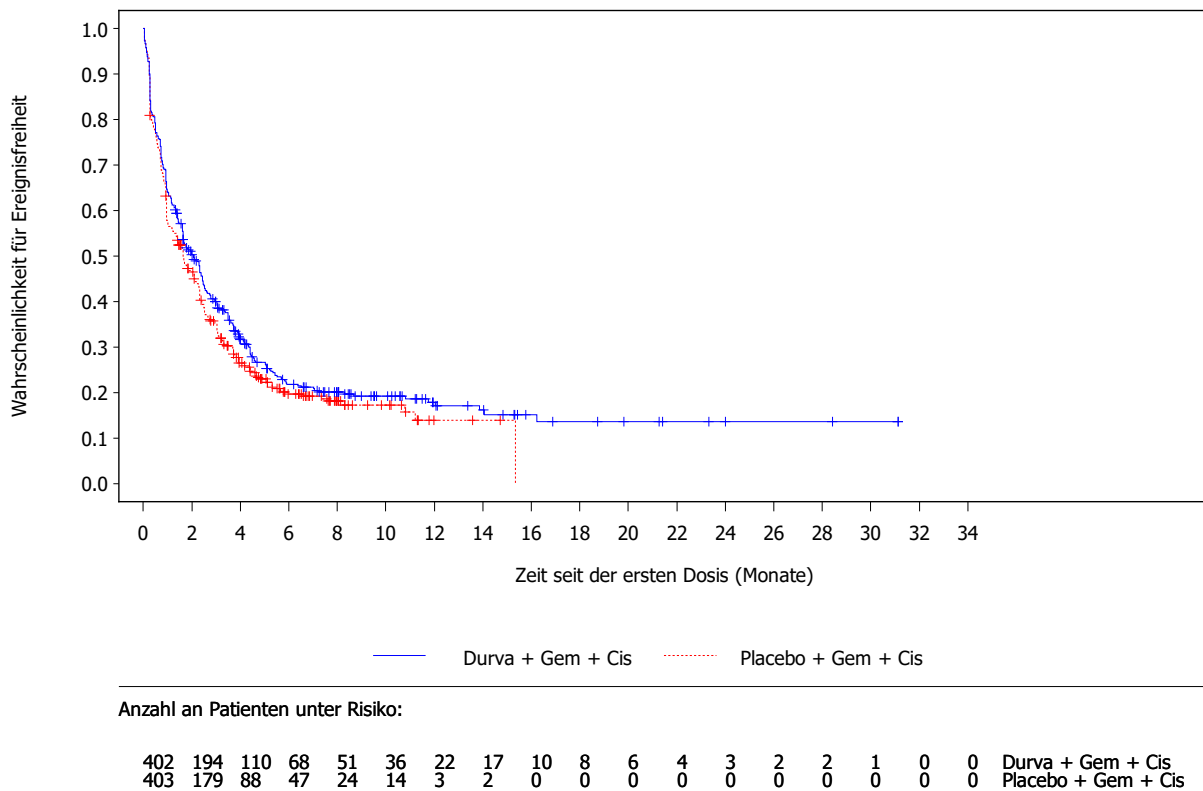


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.119

4.3.1.3.1.6.2 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-38 liefert einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	402	361 (89,8)	0,8 [0,7; 0,9]	403	362 (89,8)	0,8 [0,7; 1,0]	0,96 [0,83; 1,12] 0,6491
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	402	103 (25,6)	NE [NE; NE]	403	94 (23,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,79; 1,39] 0,7463
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	402	265 (65,9)	2,8 [2,4; 3,5]	403	264 (65,5)	2,5 [2,3; 3,1]	0,94 [0,80; 1,12] 0,5349

Analysepopulation: SAS
 Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)
 Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0.
 a: Kaplan-Meier-Methode.
 b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das nur die Behandlung einbezieht, unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.
 c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests.
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.5, Tabelle 3.2.7 und Tabelle 3.2.6

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten in beiden Behandlungsarmen in gleicher Häufigkeit auf (Durvalumab + Gem/Cis: 89,8 % versus Placebo + Gem/Cis: 89,8 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und dem Placebo + Gem/Cis-Studienarm (HR [95-%-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]; p=0,6491).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm bei 25,6 % der Patienten und im Placebo + Gem/Cis-Studienarm bei 23,3 % der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,79; 1,39]; p=0,7463).

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab + Gem/Cis: 65,9 % versus Placebo + Gem/Cis: 65,5 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und dem Placebo + Gem/Cis-Studienarm (HR [95%-KI]: 0,94 [0,80; 1,12]; p=0,5349).

In Abbildung 35 bis Abbildung 37 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt.

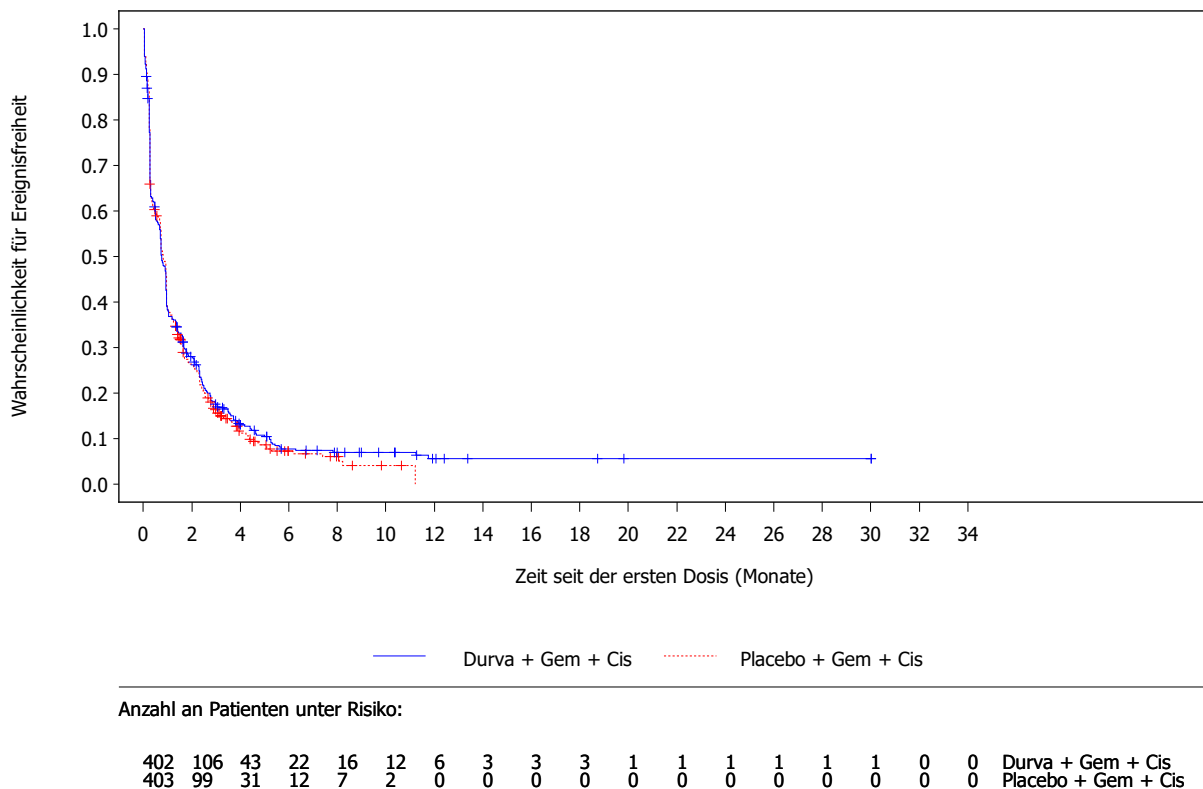


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)] Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.145

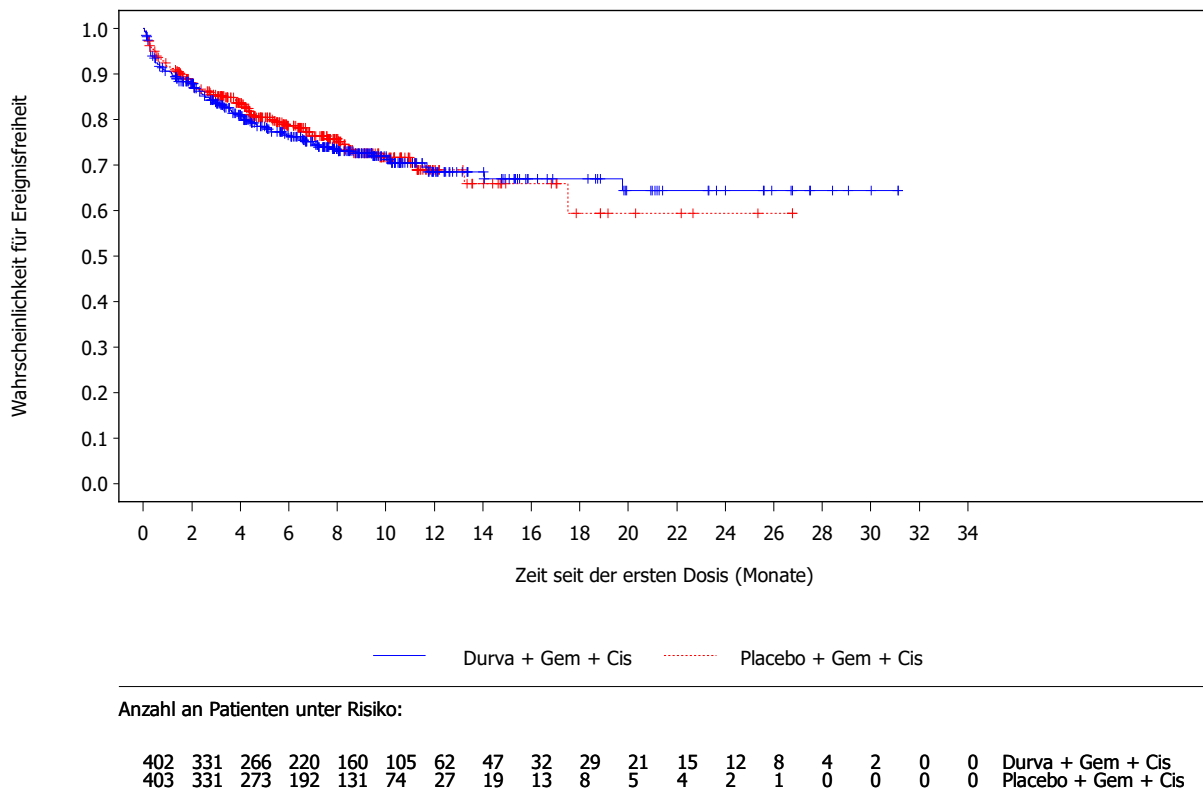


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.381

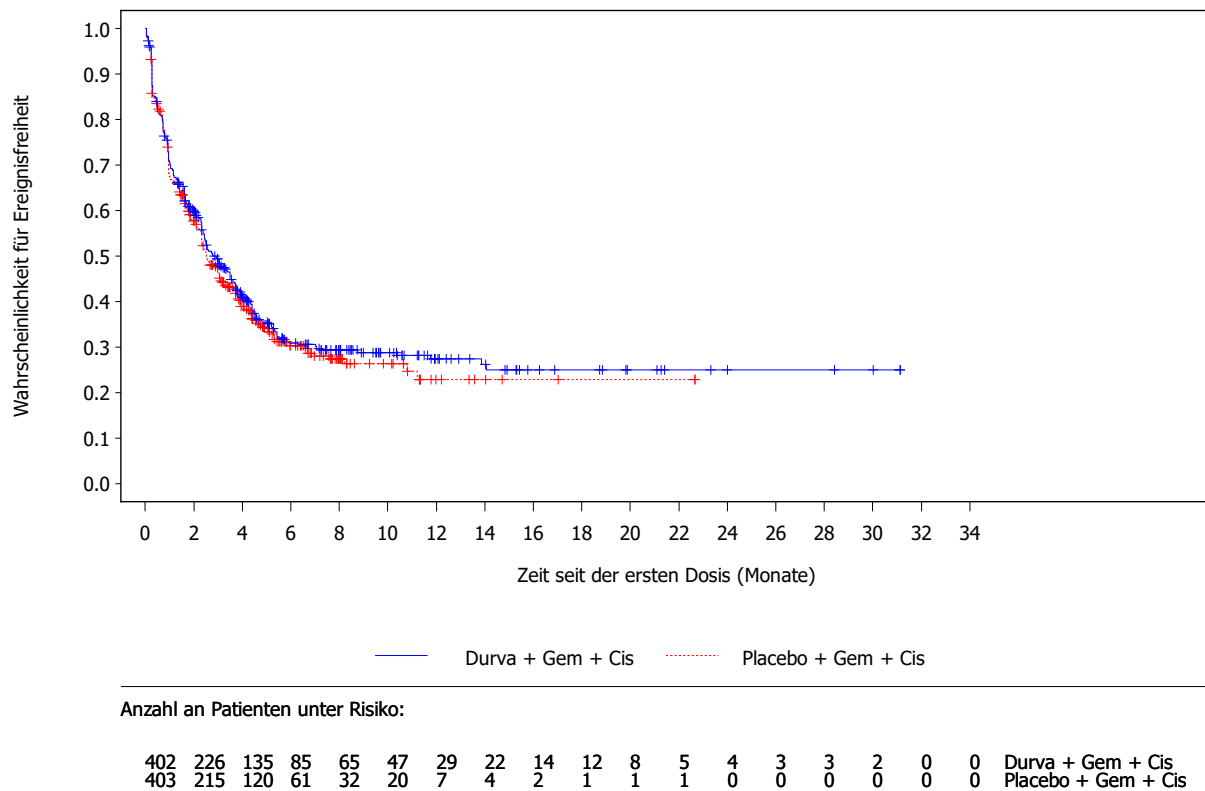


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.292

4.3.1.3.1.6.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-39 liefert einen Überblick zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem der Studienarme aufgetreten sind.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
SOC Gesamt	402	234 (58,2)	3,4 [2,2; 4,7]	403	221 (54,8)	4,2 [3,0; 6,5]	1,07 [0,89; 1,29] 0,4649
PT: Asthenie	402	52 (12,9)	NE [NE; NE]	403	51 (12,7)	NE [NE; NE]	1,00 [0,68; 1,48] 0,9931
PT: Ermüdung	402	96 (23,9)	NE [NE; NE]	403	100 (24,8)	NE [NE; NE]	0,93 [0,70; 1,23] 0,6056
PT: Fieber	402	89 (22,1)	NE [NE; NE]	403	62 (15,4)	NE [NE; NE]	1,41 [1,02; 1,97] 0,0362
PT: Ödem	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	6 (1,5)	NE [NE; NE]	1,80 [0,69; 5,23] 0,2395
PT: Ödem peripher	402	28 (7,0)	NE [NE; NE]	403	19 (4,7)	NE [NE; NE]	1,43 [0,80; 2,60] 0,2308
PT: Schüttel- frost	402	14 (3,5)	NE [NE; NE]	403	8 (2,0)	NE [NE; NE]	1,73 [0,74; 4,34] 0,2084
PT: Unwohlsein	402	18 (4,5)	NE [NE; NE]	403	16 (4,0)	NE [NE; NE]	1,12 [0,57; 2,21] 0,7491
SOC: Augenerkrankungen							
SOC Gesamt	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	1,03 [0,49; 2,18] 0,9277
SOC: Endokrine Erkrankungen							
SOC Gesamt	402	37 (9,2)	NE [NE; NE]	403	20 (5,0)	NE [NE; NE]	1,71 [0,999; 3,00] 0,0526
PT: Hypo- thyreose	402	27 (6,7)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	1,78 [0,94; 3,49] 0,0779
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
SOC Gesamt	402	102 (25,4)	NE [NE; NE]	403	79 (19,6)	NE [NE; NE]	1,30 [0,97; 1,75] 0,0772
PT: Dyspnoe	402	22 (5,5)	NE [NE; NE]	403	20 (5,0)	NE [NE; NE]	1,02 [0,56; 1,90] 0,9364
PT: Husten	402	27 (6,7)	NE [NE; NE]	403	22 (5,5)	NE [NE; NE]	1,21 [0,69; 2,14] 0,5155

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Lungen- embolie	402	16 (4,0)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	1,11 [0,54; 2,30] 0,7812
PT: Schluckauf	402	13 (3,2)	NE [NE; NE]	403	6 (1,5)	NE [NE; NE]	2,19 [0,87; 6,25] 0,1030
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
SOC Gesamt	402	5 (1,2)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	0,38 [0,12; 1,02] 0,0578
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
SOC Gesamt	402	158 (39,3)	13,4 [10,1; 20,6]	403	102 (25,3)	NE [NE; NE]	1,57 [1,22; 2,02] 0,0004
PT: Alopezie	402	32 (8,0)	NE [NE; NE]	403	17 (4,2)	NE [NE; NE]	1,92 [1,08; 3,53] 0,0271
PT: Ausschlag	402	47 (11,7)	NE [NE; NE]	403	34 (8,4)	NE [NE; NE]	1,34 [0,86; 2,10] 0,1927
PT: Ausschlag makulopapulös	402	20 (5,0)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	2,10 [0,98; 4,87] 0,0596
PT: Pruritus	402	44 (10,9)	NE [NE; NE]	403	29 (7,2)	NE [NE; NE]	1,30 [0,81; 2,11] 0,2735
PT: Trockene Haut	402	8 (2,0)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	0,51 [0,20; 1,20] 0,1260
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
SOC Gesamt	402	49 (12,2)	NE [NE; NE]	403	44 (10,9)	NE [NE; NE]	1,03 [0,69; 1,56] 0,8727
PT: Akute Nieren- schädigung	402	14 (3,5)	NE [NE; NE]	403	8 (2,0)	NE [NE; NE]	1,64 [0,70; 4,11] 0,2616
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
SOC Gesamt	402	269 (66,9)	2,3 [2,0; 2,8]	403	259 (64,3)	2,4 [2,1; 2,9]	1,04 [0,87; 1,23] 0,6774
PT: Anämie	402	212 (52,7)	4,4 [3,4; 5,8]	403	196 (48,6)	5,2 [3,5; NE]	1,09 [0,90; 1,33] 0,3811
PT: Leukopenie	402	26 (6,5)	NE [NE; NE]	403	21 (5,2)	NE [NE; NE]	1,24 [0,70; 2,23] 0,4587
PT: Neutropenie	402	111 (27,6)	NE [NE; NE]	403	104 (25,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,82; 1,39] 0,6356

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Thrombozytopenie	402	45 (11,2)	NE [NE; NE]	403	49 (12,2)	NE [NE; NE]	0,89 [0,59; 1,33] 0,5566
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
SOC Gesamt	402	309 (76,9)	0,9 [0,7; 1,3]	403	277 (68,7)	1,2 [0,9; 1,6]	1,21 [1,03; 1,42] 0,0255
PT: Abdominalschmerz	402	56 (13,9)	NE [NE; NE]	403	61 (15,1)	NE [NE; NE]	0,84 [0,59; 1,22] 0,3645
PT: Aszites	402	17 (4,2)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	1,15 [0,56; 2,37] 0,7039
PT: Bauch aufgetrieben	402	19 (4,7)	NE [NE; NE]	403	15 (3,7)	NE [NE; NE]	1,17 [0,59; 2,35] 0,6486
PT: Diarrhö	402	64 (15,9)	NE [NE; NE]	403	57 (14,1)	NE [NE; NE]	1,09 [0,76; 1,56] 0,6444
PT: Dyspepsie	402	23 (5,7)	NE [NE; NE]	403	26 (6,5)	NE [NE; NE]	0,82 [0,46; 1,44] 0,4850
PT: Erbrechen	402	84 (20,9)	NE [NE; NE]	403	72 (17,9)	NE [NE; NE]	1,12 [0,82; 1,54] 0,4750
PT: Gastroösophageale Reflux- erkrankung	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	1,18 [0,49; 2,94] 0,7153
PT: Mundtrockenheit	402	10 (2,5)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,0017
PT: Obstipation	402	125 (31,1)	NE [NE; NE]	403	115 (28,5)	NE [NE; NE]	1,11 [0,86; 1,44] 0,4082
PT: Schmerzen Oberbauch	402	44 (10,9)	NE [NE; NE]	403	31 (7,7)	NE [NE; NE]	1,32 [0,84; 2,12] 0,2339
PT: Stomatitis	402	23 (5,7)	NE [NE; NE]	403	22 (5,5)	NE [NE; NE]	1,02 [0,57; 1,85] 0,9362
PT: Übelkeit	402	159 (39,6)	23,8 [11,8; NE]	403	137 (34,0)	NE [NE; NE]	1,18 [0,94; 1,49] 0,1545
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
SOC Gesamt	402	101 (25,1)	NE [NE; NE]	403	82 (20,3)	NE [NE; NE]	1,22 [0,91; 1,63] 0,1863

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Dysgeusie	402	20 (5,0)	NE [NE; NE]	403	16 (4,0)	NE [NE; NE]	1,27 [0,66; 2,48] 0,4796
PT: Kopf- schmerzen	402	26 (6,5)	NE [NE; NE]	403	16 (4,0)	NE [NE; NE]	1,58 [0,85; 3,01] 0,1486
PT: Parästhesie	402	8 (2,0)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	0,74 [0,28; 1,88] 0,5221
PT: Periphere Neuropathie	402	13 (3,2)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	1,14 [0,50; 2,69] 0,7588
PT: Periphere sensorische Neuropathie	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	1,04 [0,44; 2,50] 0,9261
PT: Schwindel- gefühl	402	22 (5,5)	NE [NE; NE]	403	17 (4,2)	NE [NE; NE]	1,26 [0,67; 2,40] 0,4809
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
SOC Gesamt	402	18 (4,5)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	1,35 [0,65; 2,90] 0,4215
PT: Tinnitus	402	10 (2,5)	NE [NE; NE]	403	4 (1,0)	NE [NE; NE]	2,24 [0,74; 8,23] 0,1644
SOC: Gefäßerkrankungen							
SOC Gesamt	402	55 (13,7)	NE [NE; NE]	403	48 (11,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,75; 1,64] 0,6065
PT: Hypertonie	402	20 (5,0)	NE [NE; NE]	403	21 (5,2)	NE [NE; NE]	0,87 [0,46; 1,61] 0,6537
SOC: Herzerkrankungen							
SOC Gesamt	402	13 (3,2)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	0,95 [0,43; 2,13] 0,8990
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
SOC Gesamt	402	144 (35,8)	16,7 [14,9; NE]	403	134 (33,3)	11,5 [10,6; 20,9]	0,97 [0,77; 1,24] 0,8266
PT: COVID-19	402	9 (2,2)	NE [NE; NE]	403	11 (2,7)	NE [NE; NE]	0,69 [0,27; 1,70] 0,4178
PT: Gallen- gangs- entzündung	402	19 (4,7)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	1,70 [0,80; 3,84] 0,1747

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Harnwegs- infektion	402	31 (7,7)	NE [NE; NE]	403	21 (5,2)	NE [NE; NE]	1,38 [0,80; 2,44] 0,2555
PT: Infektion der oberen Atemwege	402	13 (3,2)	NE [NE; NE]	403	11 (2,7)	NE [NE; NE]	1,15 [0,51; 2,63] 0,7307
PT: Naso- pharyngitis	402	9 (2,2)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	0,59 [0,24; 1,42] 0,2363
PT: Pneumonie	402	16 (4,0)	NE [NE; NE]	403	13 (3,2)	NE [NE; NE]	1,03 [0,49; 2,20] 0,9376
PT: Sepsis	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	1,61 [0,72; 3,84] 0,2543
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
SOC Gesamt	402	75 (18,7)	NE [NE; NE]	403	64 (15,9)	NE [NE; NE]	1,10 [0,79; 1,54] 0,5872
PT: Biliäre Obstruktion	402	12 (3,0)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	0,96 [0,41; 2,30] 0,9241
PT: Cholangitis	402	30 (7,5)	NE [NE; NE]	403	19 (4,7)	NE [NE; NE]	1,45 [0,82; 2,63] 0,2046
SOC: Psychiatrische Erkrankungen							
SOC Gesamt	402	61 (15,2)	NE [NE; NE]	403	54 (13,4)	NE [NE; NE]	1,12 [0,77; 1,62] 0,5535
PT: Schlaflosigkeit	402	35 (8,7)	NE [NE; NE]	403	41 (10,2)	NE [NE; NE]	0,84 [0,53; 1,31] 0,4377
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
SOC Gesamt	402	101 (25,1)	NE [NE; NE]	403	84 (20,8)	NE [NE; NE]	1,15 [0,86; 1,54] 0,3413
PT: Arthralgie	402	22 (5,5)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	1,50 [0,77; 3,00] 0,2362
PT: Knochen- schmerzen	402	10 (2,5)	NE [NE; NE]	403	3 (0,7)	NE [NE; NE]	3,30 [1,01; 14,73] 0,0545
PT: Myalgie	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	20 (5,0)	NE [NE; NE]	0,68 [0,34; 1,33] 0,2582
PT: Rücken- schmerzen	402	34 (8,5)	NE [NE; NE]	403	23 (5,7)	NE [NE; NE]	1,38 [0,82; 2,38] 0,2281

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Schmerz in einer Extremität	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	7 (1,7)	NE [NE; NE]	1,96 [0,82; 5,15] 0,1368
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
SOC Gesamt	402	201 (50,0)	7,1 [4,4; 13,3]	403	185 (45,9)	9,5 [5,8; NE]	1,07 [0,88; 1,31] 0,5110
PT: Appetit vermindert	402	105 (26,1)	NE [NE; NE]	403	96 (23,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,81; 1,42] 0,6235
PT: Hypalbuminämie	402	29 (7,2)	NE [NE; NE]	403	25 (6,2)	NE [NE; NE]	1,11 [0,65; 1,91] 0,7026
PT: Hyperglykämie	402	9 (2,2)	NE [NE; NE]	403	15 (3,7)	NE [NE; NE]	0,53 [0,22; 1,21] 0,1329
PT: Hyperkaliämie	402	20 (5,0)	NE [NE; NE]	403	18 (4,5)	NE [NE; NE]	1,10 [0,58; 2,09] 0,7794
PT: Hypokaliämie	402	38 (9,5)	NE [NE; NE]	403	22 (5,5)	NE [NE; NE]	1,61 [0,96; 2,77] 0,0746
PT: Hypokalzämie	402	9 (2,2)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	0,73 [0,30; 1,72] 0,4686
PT: Hypomagnesiämie	402	36 (9,0)	NE [NE; NE]	403	33 (8,2)	NE [NE; NE]	1,07 [0,66; 1,72] 0,7864
PT: Hyponatriämie	402	30 (7,5)	NE [NE; NE]	403	26 (6,5)	NE [NE; NE]	1,13 [0,67; 1,92] 0,6548
SOC: Untersuchungen							
SOC Gesamt	402	243 (60,4)	3,5 [2,5; 4,1]	403	265 (65,8)	2,3 [1,7; 3,1]	0,83 [0,70; 0,99] 0,0388
PT: Alaninaminotransferase erhöht	402	48 (11,9)	NE [NE; NE]	403	50 (12,4)	NE [NE; NE]	0,90 [0,60; 1,34] 0,5955
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	402	20 (5,0)	NE [NE; NE]	403	23 (5,7)	NE [NE; NE]	0,79 [0,43; 1,45] 0,4444
PT: Amylase erhöht	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	15 (3,7)	NE [NE; NE]	0,89 [0,43; 1,85] 0,7604
PT: Aspartataminotransferase erhöht	402	42 (10,4)	NE [NE; NE]	403	47 (11,7)	NE [NE; NE]	0,83 [0,54; 1,26] 0,3787

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Bilirubin im Blut erhöht	402	18 (4,5)	NE [NE; NE]	403	33 (8,2)	NE [NE; NE]	0,49 [0,27; 0,85] 0,0123
PT: Gamma- Glutamyl- transferase erhöht	402	20 (5,0)	NE [NE; NE]	403	23 (5,7)	NE [NE; NE]	0,78 [0,42; 1,42] 0,4135
PT: Gewicht erniedrigt	402	30 (7,5)	NE [NE; NE]	403	26 (6,5)	NE [NE; NE]	1,11 [0,65; 1,88] 0,7088
PT: Kreatinin im Blut erhöht	402	13 (3,2)	NE [NE; NE]	403	38 (9,4)	NE [NE; NE]	0,32 [0,16; 0,58] 0,0002
PT: Leukozyten- zahl erniedrigt	402	69 (17,2)	NE [NE; NE]	403	81 (20,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,60; 1,15] 0,2641
PT: Lipase erhöht	402	16 (4,0)	NE [NE; NE]	403	15 (3,7)	NE [NE; NE]	0,95 [0,46; 1,94] 0,8798
PT: Lympho- zytenzahl erniedrigt	402	10 (2,5)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	0,68 [0,29; 1,53] 0,3583
PT: Neutro- philenzahl erniedrigt	402	119 (29,6)	NE [NE; NE]	403	143 (35,5)	NE [NE; NE]	0,80 [0,63; 1,02] 0,0764
PT: Thrombo- zytenzahl vermindert	402	99 (24,6)	NE [NE; NE]	403	111 (27,5)	NE [NE; NE]	0,84 [0,64; 1,10] 0,1956
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
SOC Gesamt	402	27 (6,7)	NE [NE; NE]	403	29 (7,2)	NE [NE; NE]	0,84 [0,49; 1,42] 0,5111

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und Ereignisse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das nur die Behandlung einbezieht, unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.3.1							

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ und mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für die SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter aber gemäß dem HR und dem dazugehörigen 95-%-KI für die Nutzenbewertung nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 0,83 [0,70; 0,99]; p=0,0388).

Für die PT Bilirubin im Blut erhöht und Kreatinin im Blut erhöht der SOC Untersuchungen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter und für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 0,49 [0,27; 0,85]; p=0,0123 bzw. 0,32 [0,16; 0,58]; p=0,0002).

Für die PT Fieber der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich ein statistisch signifikanter aber gemäß dem HR und dem dazugehörigen 95-%-KI für die Nutzenbewertung nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 1,41 [1,02; 1,97]; p=0,0362).

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich ein statistisch signifikanter und für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 1,57 [1,22; 2,02]; p=0,0004).

Für die PT Alopezie der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich ein statistisch signifikanter aber gemäß dem HR und dem dazugehörigen 95%-KI für die Nutzenbewertung nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,92 [1,08; 3,53]; $p=0,0271$).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich ein statistisch signifikanter aber gemäß dem HR und dem dazugehörigen 95%-KI für die Nutzenbewertung nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,21 [1,03; 1,42]; $p=0,0255$).

Für die PT Mundtrockenheit der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: NC; $p=0,0017$). Das HR und das dazugehörigen 95%-KI waren nicht berechenbar, sodass sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt.

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, für welche zwischen den Behandlungsarmen ein signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

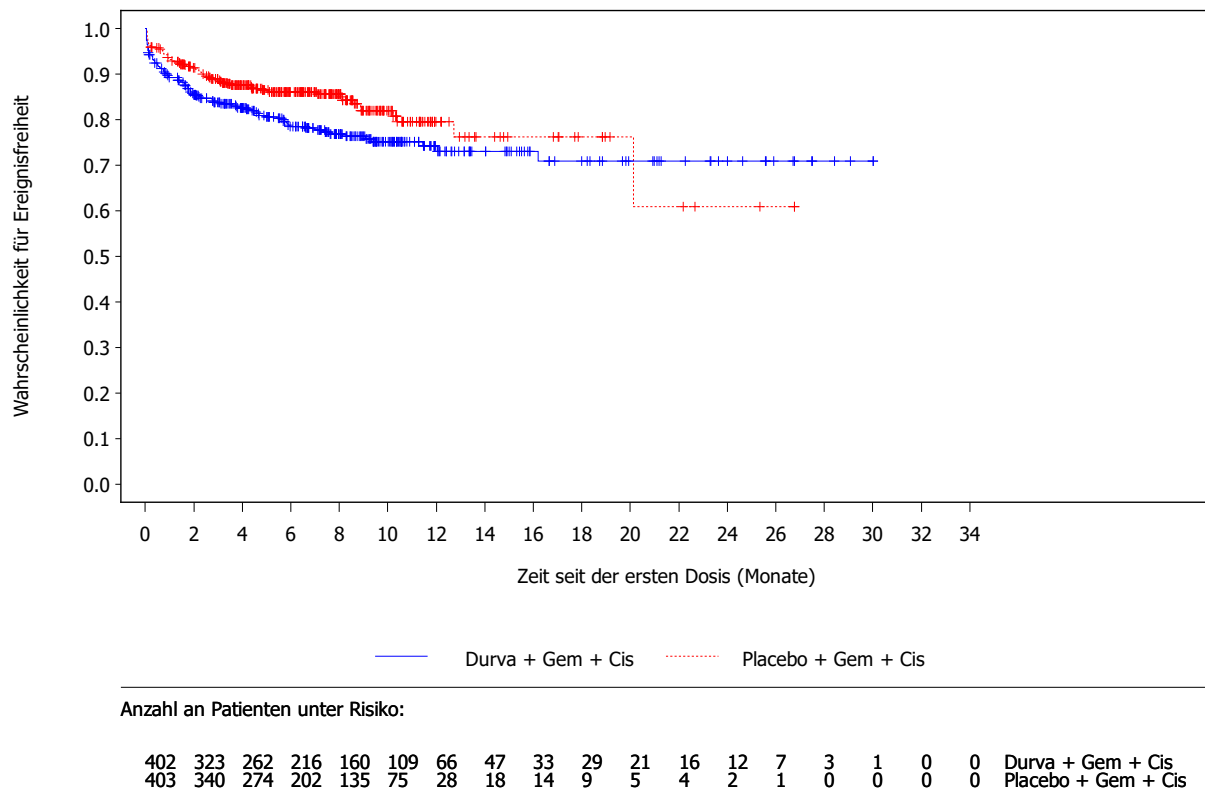
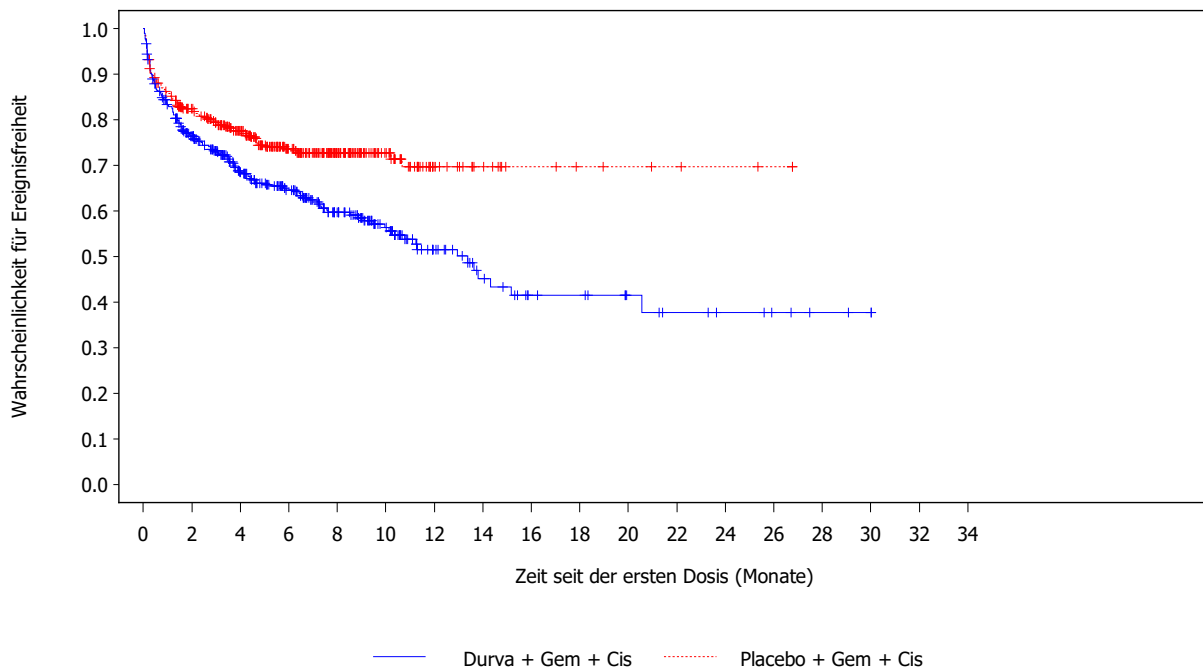


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Fieber aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)] Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.5



Anzahl an Patienten unter Risiko:

402	282	208	163	112	74	40	26	17	16	11	8	6	4	2	1	0	0	0	Durva + Gem + Cis
403	305	240	164	104	57	22	13	7	5	4	3	2	1	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.19

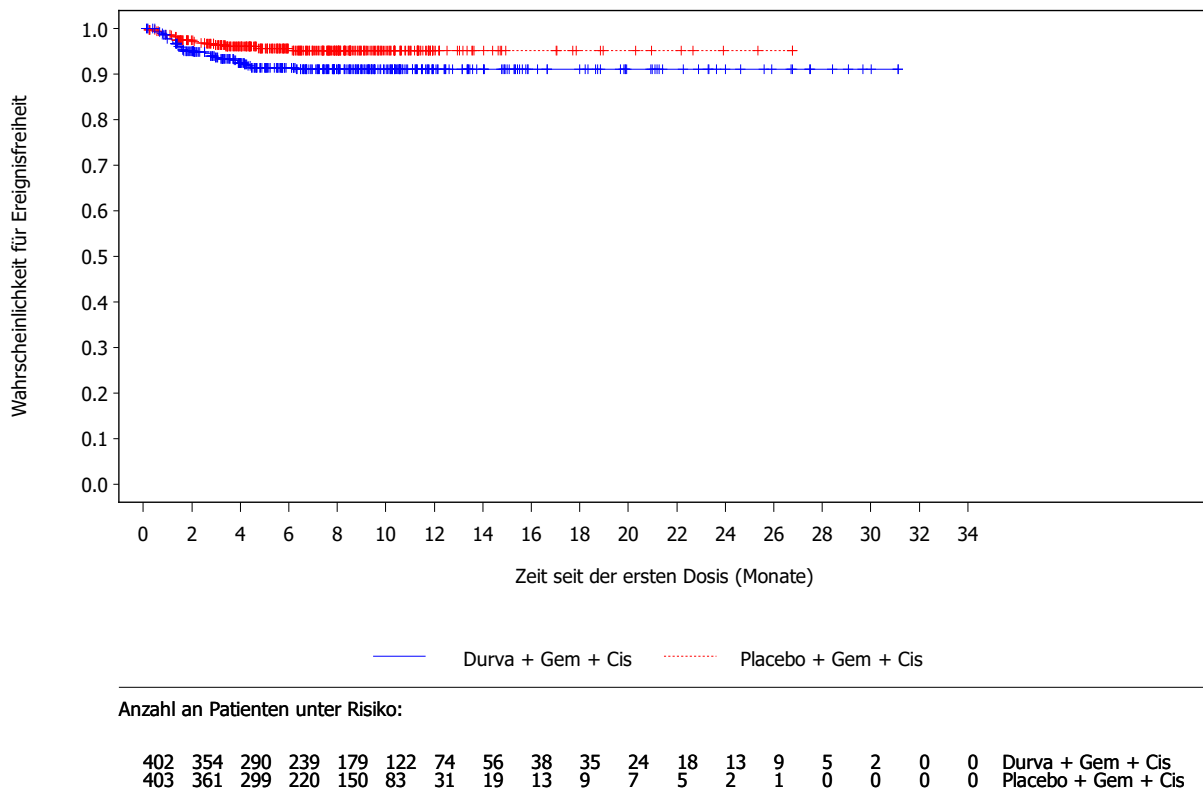


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.20

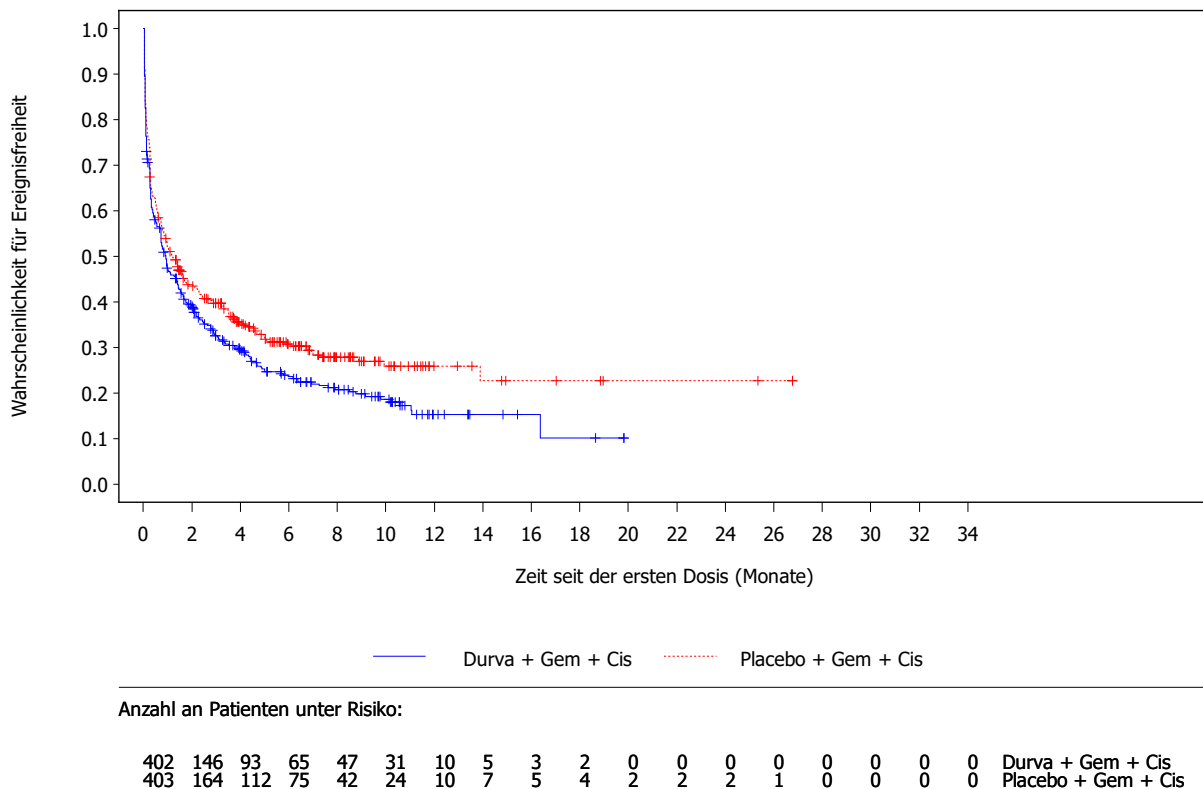


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC
 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-
 Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.32

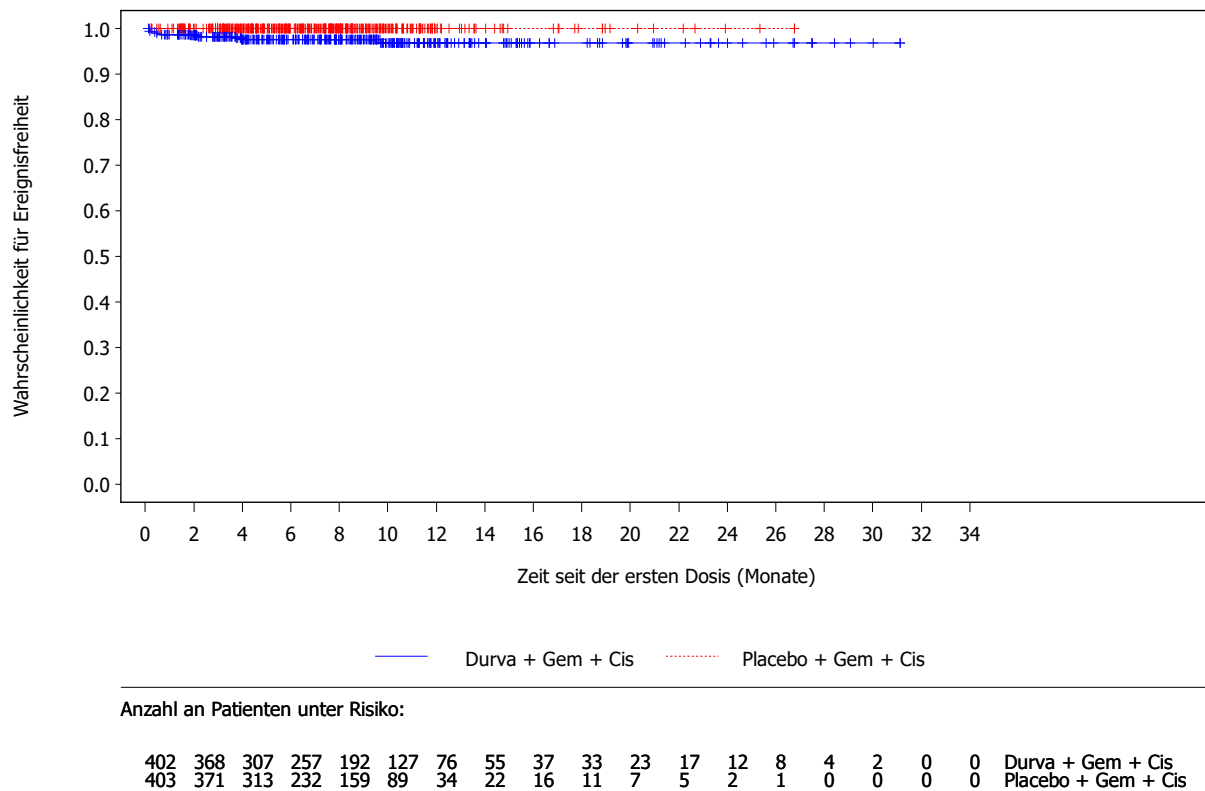
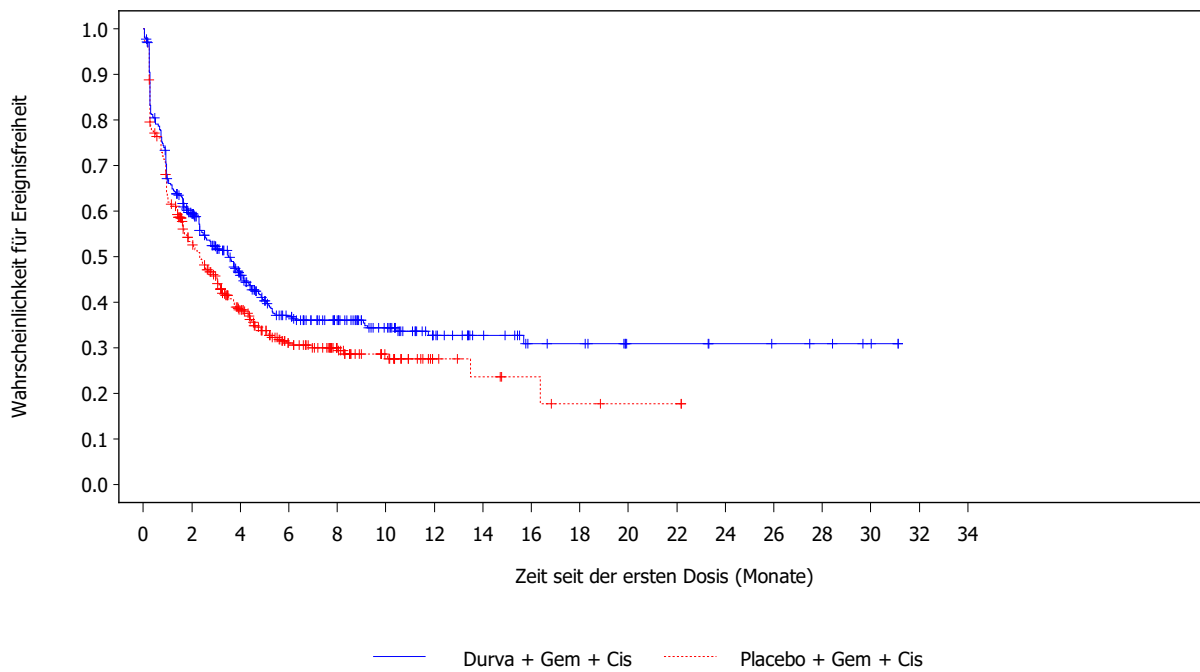


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT Mundtrockenheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.40

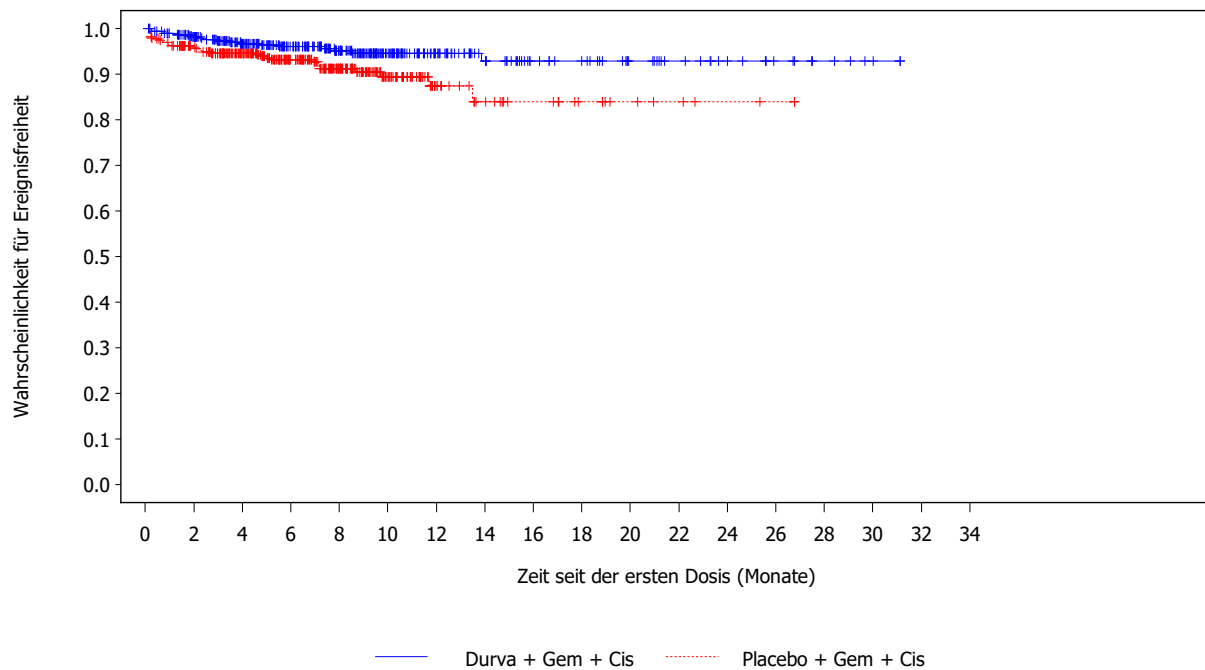


Anzahl an Patienten unter Risiko:

402	225	148	100	77	55	33	23	15	14	8	8	6	5	4	2	0	0	Durva + Gem + Cis
403	197	118	69	45	27	9	6	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse SOC Untersuchungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.85

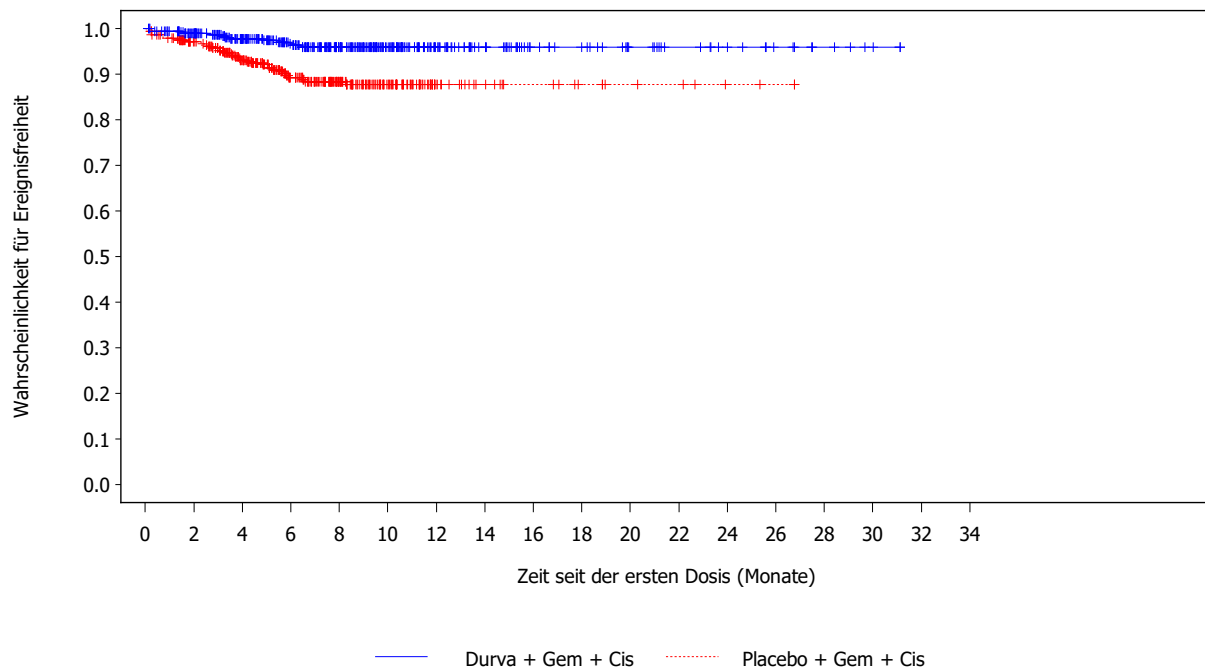


Anzahl an Patienten unter Risiko:

402	368	307	258	193	125	79	56	40	36	25	19	14	9	5	2	0	0	Durva + Gem + Cis
403	358	300	221	150	83	32	21	15	10	6	4	2	1	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT: Bilirubin im Blut erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.90



Anzahl an Patienten unter Risiko:

402	369	309	257	191	127	78	56	38	34	24	18	14	9	5	2	0	0	0	Durva + Gem + Cis
403	360	291	204	137	80	28	18	13	9	6	5	2	1	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse PT: Kreatinin im Blut erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.93

4.3.1.3.1.6.4 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-40 liefert einen Überblick zu häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem der Studienarme aufgetreten sind.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
SOC Gesamt	402	30 (7,5)	NE [NE; NE]	403	19 (4,7)	NE [NE; NE]	1,46 [0,83; 2,65] 0,1967
PT: Fieber	402	18 (4,5)	NE [NE; NE]	403	8 (2,0)	NE [NE; NE]	2,02 [0,90; 4,95] 0,0923
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
SOC Gesamt	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	1,17 [0,55; 2,56] 0,6839
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
SOC Gesamt	402	12 (3,0)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	1,19 [0,50; 2,93] 0,6883
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
SOC Gesamt	402	25 (6,2)	NE [NE; NE]	403	21 (5,2)	NE [NE; NE]	1,20 [0,67; 2,17] 0,5343
PT: Anämie	402	14 (3,5)	NE [NE; NE]	403	5 (1,2)	NE [NE; NE]	2,85 [1,09; 8,82] 0,0355
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
SOC Gesamt	402	39 (9,7)	NE [NE; NE]	403	37 (9,2)	NE [NE; NE]	0,97 [0,62; 1,53] 0,8980
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
SOC Gesamt	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	5 (1,2)	NE [NE; NE]	2,13 [0,77; 6,76] 0,1521
SOC: Gefäßerkrankungen							
SOC Gesamt	402	8 (2,0)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	0,79 [0,30; 2,01] 0,6222
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
SOC Gesamt	402	53 (13,2)	NE [NE; NE]	403	51 (12,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,64; 1,38] 0,7371
PT: Gallen- gangs- entzündung	402	8 (2,0)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	0,74 [0,28; 1,88] 0,5234

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Sepsis	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	1,19 [0,49; 2,96] 0,6946
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
SOC Gesamt	402	51 (12,7)	NE [NE; NE]	403	45 (11,2)	NE [NE; NE]	1,02 [0,68; 1,54] 0,9161
PT: Cholangitis	402	26 (6,5)	NE [NE; NE]	403	17 (4,2)	NE [NE; NE]	1,41 [0,77; 2,65] 0,2691
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
SOC Gesamt	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	1,05 [0,44; 2,53] 0,9087
SOC: Untersuchungen							
SOC Gesamt	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	13 (3,2)	NE [NE; NE]	0,81 [0,35; 1,81] 0,6011
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
SOC Gesamt	402	5 (1,2)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	0,44 [0,13; 1,24] 0,1233
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)</p> <p>Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und Ereignisse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das nur die Behandlung einbezieht, unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.2</p>							

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ und mindestens 10 Patient:innen mit Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme zeigte sich für den PT Anämie ein statistisch signifikanter und für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 2,85 [1,09; 8,82]; p=0,0355).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, für welche gemäß dem HR und dem dazugehörigen 95%-KI zwischen den Behandlungsarmen ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

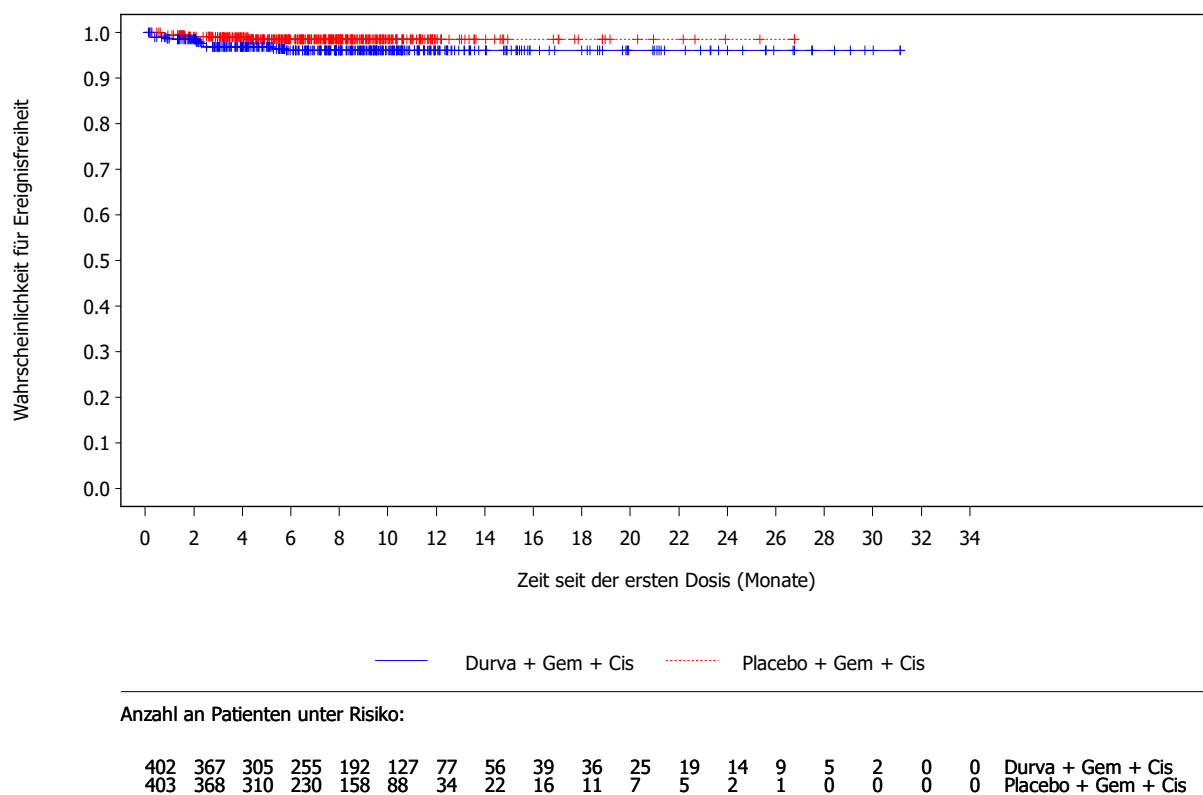


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse PT: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.106

4.3.1.3.1.6.5 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-41 liefert einen Überblick zu häufigen schweren unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT. Es wurden alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem der Studienarme aufgetreten sind.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
SOC Gesamt	402	32 (8,0)	NE [NE; NE]	403	24 (6,0)	NE [NE; NE]	1,24 [0,73; 2,14] 0,4203
PT: Asthenie	402	10 (2,5)	NE [NE; NE]	403	8 (2,0)	NE [NE; NE]	1,23 [0,48; 3,22] 0,6657
PT: Ermüdung	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	0,91 [0,40; 2,08] 0,8280
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
SOC Gesamt	402	16 (4,0)	NE [NE; NE]	403	13 (3,2)	NE [NE; NE]	1,15 [0,55; 2,44] 0,7046
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
SOC Gesamt	402	16 (4,0)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	1,61 [0,72; 3,80] 0,2519
PT: Akute Nieren- schädigung	402	12 (3,0)	NE [NE; NE]	403	6 (1,5)	NE [NE; NE]	1,84 [0,71; 5,29] 0,2160
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
SOC Gesamt	402	173 (43,0)	19,9 [5,3; NE]	403	164 (40,7)	23,6 [10,3; NE]	1,02 [0,82; 1,26] 0,8597
PT: Anämie	402	104 (25,9)	NE [NE; NE]	403	97 (24,1)	23,6 [23,6; NE]	1,04 [0,78; 1,37] 0,8061
PT: Neutro- penie	402	69 (17,2)	NE [NE; NE]	403	73 (18,1)	NE [NE; NE]	0,93 [0,67; 1,29] 0,6616
PT: Throm- bozytopenie	402	16 (4,0)	NE [NE; NE]	403	19 (4,7)	NE [NE; NE]	0,81 [0,41; 1,58] 0,5412
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
SOC Gesamt	402	39 (9,7)	NE [NE; NE]	403	50 (12,4)	NE [NE; NE]	0,72 [0,47; 1,10] 0,1272

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen des Nervensystems							
SOC Gesamt	402	11 (2,7)	NE [NE; NE]	403	6 (1,5)	NE [NE; NE]	1,76 [0,67; 5,12] 0,2594
SOC: Gefäßerkrankungen							
SOC Gesamt	402	14 (3,5)	NE [NE; NE]	403	18 (4,5)	NE [NE; NE]	0,72 [0,35; 1,45] 0,3649
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
SOC Gesamt	402	59 (14,7)	NE [NE; NE]	403	55 (13,6)	NE [NE; NE]	0,98 [0,68; 1,42] 0,9049
PT: Gallen- gangs- entzündung	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	1,45 [0,64; 3,50] 0,3811
PT: Sepsis	402	14 (3,5)	NE [NE; NE]	403	9 (2,2)	NE [NE; NE]	1,53 [0,67; 3,66] 0,3196
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen							
SOC Gesamt	402	52 (12,9)	NE [NE; NE]	403	43 (10,7)	NE [NE; NE]	1,09 [0,72; 1,64] 0,6861
PT: Cholangitis	402	23 (5,7)	NE [NE; NE]	403	11 (2,7)	NE [NE; NE]	1,95 [0,97; 4,16] 0,0651
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
SOC Gesamt	402	44 (10,9)	NE [NE; NE]	403	33 (8,2)	NE [NE; NE]	1,26 [0,80; 2,00] 0,3134
PT: Hypokali- ämie	402	12 (3,0)	NE [NE; NE]	403	7 (1,7)	NE [NE; NE]	1,55 [0,62; 4,19] 0,3543
SOC: Untersuchungen							
SOC Gesamt	402	143 (35,6)	NE [NE; NE]	403	153 (38,0)	16,4 [16,4; NE]	0,89 [0,71; 1,11] 0,3060
PT: Bilirubin im Blut erhöht	402	6 (1,5)	NE [NE; NE]	403	12 (3,0)	NE [NE; NE]	0,43 [0,15; 1,12] 0,0877
PT: Leuko- zytenzahl erniedrigt	402	28 (7,0)	NE [NE; NE]	403	29 (7,2)	NE [NE; NE]	0,96 [0,57; 1,62] 0,8881
PT: Neutro- philenzahl erniedrigt	402	91 (22,6)	NE [NE; NE]	403	108 (26,8)	NE [NE; NE]	0,82 [0,62; 1,08] 0,1553

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Thrombo- zytenzahl vermindert	402	44 (10,9)	NE [NE; NE]	403	43 (10,7)	NE [NE; NE]	1,01 [0,66; 1,54] 0,9727

Analysepopulation: SAS
 Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)
 Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder die Zeit bis zur Zensierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und Ereignisse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, welche sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0.
 a: Kaplan-Meier-Methode.
 b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells einschließlich der reinen Behandlung unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.
 c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests.
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.4

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Für alle Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1.6 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-42 liefert einen Überblick zu Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte gemäß der Dossiervorlage in deskriptiver Form.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Gesamt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)
Jegliche UE, die zum Abbruch von mindestens einer Therapiekomponente führen ^b	402	56 (13,9)	403	57 (14,1)	805	113 (14,0)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
SOC Gesamt	402	8 (2,0)	403	5 (1,2)	805	13 (1,6)
PT: Sepsis	402	3 (0,7)	403	0	805	3 (0,4)
PT: COVID-19	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Gallengangs-entzündung	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Gastroenteritis durch Escherichia coli	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Harnwegsinfektion	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Pyurie	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Appendizitis	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Gingivitis	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Klebsielleninfektion	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Pneumonie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Septischer Schock	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
SOC Gesamt	402	11 (2,7)	403	10 (2,5)	805	21 (2,6)
PT: Anämie	402	5 (1,2)	403	3 (0,7)	805	8 (1,0)
PT: Thrombozytopenie	402	4 (1,0)	403	2 (0,5)	805	6 (0,7)
PT: Neutropenie	402	3 (0,7)	403	2 (0,5)	805	5 (0,6)

TOPAZ-1- Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Gesamt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)
PT: Myelo- suppression	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Bizytopenie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Febrile Neutropenie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Leukopenie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Panzytopenie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems						
SOC Gesamt	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Arzneimittel- überem- pfindlichkeit	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
SOC Gesamt	402	1 (0,2)	403	2 (0,5)	805	3 (0,4)
PT: Hyponatriämie	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Appetit vermindert	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Hypokaliämie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen						
SOC Gesamt	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
Suizidversuch	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
SOC Gesamt	402	3 (0,7)	403	2 (0,5)	805	5 (0,6)
PT: Ischämischer Schlaganfall	402	2 (0,5)	403	0	805	2 (0,2)
PT: Periphere Neuropathie	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)

TOPAZ-1- Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Gesamt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)
PT: Veränderter Bewusstseinszustand	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
SOC Gesamt	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Tinnitus	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Herzerkrankungen						
SOC Gesamt	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Akutes Koronarsyndrom	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						
SOC Gesamt	402	2 (0,5)	403	2 (0,5)	805	4 (0,5)
PT: Immunvermittelte Lungenerkrankung	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Pneumonitis	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Respiratorische Insuffizienz	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
SOC Gesamt	402	8 (2,0)	403	6 (1,5)	805	14 (1,7)
PT: Erbrechen	402	3 (0,7)	403	1 (0,2)	805	4 (0,5)
PT: Aszites	402	1 (0,2)	403	2 (0,5)	805	3 (0,4)
PT: Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Meläna	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Ösophagusvarizen mit Blutung	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Gesamt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)
PT: Pankreatitis	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Magenperforation	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Übelkeit	402	0	403	2 (0,5)	805	2 (0,2)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen						
SOC Gesamt	402	5 (1,2)	403	5 (1,2)	805	10 (1,2)
PT: Leberfunktion anomal	402	2 (0,5)	403	0	805	2 (0,2)
PT: Leberversagen	402	2 (0,5)	403	0	805	2 (0,2)
PT: Biliäre Obstruktion	402	1 (0,2)	403	1 (0,2)	805	2 (0,2)
PT: Gelbsucht cholestatisch	402	1 (0,2)	403	1 (0,2)	805	2 (0,2)
PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Autoimmune Hepatitis	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Cholangitis	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
SOC Gesamt	402	2 (0,5)	403	0	805	2 (0,2)
PT: Ausschlag makulopapulös	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Pruritus	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
SOC Gesamt	402	0	403	2 (0,5)	805	2 (0,2)
PT: Arthralgie	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Polymyositis	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
SOC Gesamt	402	5 (1,2)	403	3 (0,7)	805	8 (1,0)

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Gesamt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)
PT Akute Nierenschädigung	402	2 (0,5)	403	0	805	2 (0,2)
PT: Chronische Nierenerkrankung	402	1 (0,2)	403	2 (0,5)	805	3 (0,4)
PT: IgM-Nephropathie	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Nierenversagen	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
SOC Gesamt	402	4 (1,0)	403	0	805	4 (0,5)
PT: Ermüdung	402	3 (0,7)	403	0	805	3 (0,4)
PT: Asthenie	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
SOC: Untersuchungen						
SOC Gesamt	402	11 (2,7)	403	23 (5,7)	805	34 (4,2)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	402	3 (0,7)	403	10 (2,5)	805	13 (1,6)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	402	3 (0,7)	403	8 (2,0)	805	11 (1,4)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	402	2 (0,5)	403	1 (0,2)	805	3 (0,4)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	402	2 (0,5)	403	4 (1,0)	805	6 (0,7)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Gewicht erniedrigt	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Lipase erhöht	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)
PT: Myokardnekrose-Marker erhöht	402	1 (0,2)	403	0	805	1 (0,1)

TOPAZ-1-Studie SOC/PT	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Gesamt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)
PT: Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	402	0	403	1 (0,2)	805	1 (0,1)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	402	0	403	2 (0,5)	805	2 (0,2)

Analysepopulation: SAS (ITT)
 Datenschnitt gepoolte Analyse: 25.02.2022 (globale Kohorte) und 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte)
 In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und Ereignisse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0.
 a: Anzahl (%) der Patient:innen mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Absetzen der Studienmedikation führte, aufgeführt gemäß der internationalen Reihenfolge der SOC und nach absteigender Häufigkeit der PT im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm. Patient:innen mit mehreren unerwünschten Ereignissen, welche zum Therapieabbruch führten, wurden einmal je SOC gezählt.
 b: Es wurden Maßnahmen ergriffen und die Medikation dauerhaft abgesetzt.
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.8.1

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 13,9 % der Patient:innen im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und bei 14,1 % der Patient:innen im Placebo + Gem/Cis-Studienarm auf.

Zu den SOC mit den häufigsten Therapieabbrüchen (> 1 %) gehörten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,7 %), Untersuchungen (2,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2,0 %), Leber- und Gallenerkrankungen (1,2 %) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (1,2 %); im Placebo + Gem/Cis-Studienarm waren es die SOC Untersuchungen (5,7 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,5 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1,5 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,2 %) sowie Leber- und Gallenerkrankungen (1,2 %).

4.3.1.3.1.6.7 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-43 liefert einen Überblick zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie (GT, *Grouped Term*).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Kategorie	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: Pneumonitis	402	6 (1,5)	NE [NE; NE]	403	6 (1,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,26; 2,76] 0,7863
GT: hepatische Ereignisse	402	5 (1,2)	NE [NE; NE]	403	4 (1,0)	NE [NE; NE]	1,14 [0,30; 4,67] 0,8431
GT: Diarrhö/Ko- litis	402	65 (16,2)	NE [NE; NE]	403	57 (14,1)	NE [NE; NE]	1,11 [0,78; 1,58] 0,5777
GT: Neben- nieren- insuffizienz	402	4 (1,0)	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	3,22 [0,47; 63,53] 0,2726
GT: Diabetes Mellitus Typ 1	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,3476
GT: Hypo- thyreose	402	9 (2,2)	NE [NE; NE]	403	3 (0,7)	NE [NE; NE]	2,86 [0,85; 12,90] 0,0997
GT: Hypo- physitis	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,4232
GT: Hyper- thyreose	402	29 (7,2)	NE [NE; NE]	403	14 (3,5)	NE [NE; NE]	1,91 [1,03; 3,74] 0,0433
GT: Thyreoiditis	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,3173
GT: renale Ereignisse	402	0	NE [NE; NE]	403	3 (0,7)	NE [NE; NE]	NC 0,0284
GT: Dermatitis/Hau- tausschlag	402	81 (20,1)	NE [NE; NE]	403	51 (12,7)	NE [NE; NE]	1,56 [1,10; 2,23] 0,0121
GT: pankreatische Ereignisse	402	5 (1,2)	NE [NE; NE]	403	3 (0,7)	NE [NE; NE]	1,17 [0,28; 5,84] 0,8351
GT: Myositis	402	0	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC 0,3147
GT: Infusions- und Überemp- findlichkeits- reaktionen	402	15 (3,7)	NE [NE; NE]	403	10 (2,5)	NE [NE; NE]	1,39 [0,63; 3,20] 0,4233

TOPAZ-1-Studie Kategorie	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: andere seltene/sonstige Ereignisse	402	2 (0,5)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,1771
GT: hepatische UEs (SMQ)	402	138 (34,3)	NE [NE; NE]	403	130 (32,3)	NE [NE; NE]	1,01 [0,79; 1,28] 0,9548
GT: biliäre UEs (SMQ)	402	106 (26,4)	NE [NE; NE]	403	101 (25,1)	NE [NE; NE]	0,96 [0,73; 1,27] 0,7780
GT: Hämato- poietische Zytopenien (SMQ)	402	324 (80,6)	1,3 [1,0; 1,6]	403	323 (80,1)	1,0 [1,0; 1,6]	0,96 [0,83; 1,12] 0,6584

Analysepopulation: SAS
 Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)
 Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0.
 a: Kaplan-Meier-Methode.
 b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das nur die Behandlung einbezieht, unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.
 c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests.
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
 Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.5

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) zeigte sich für die GT renale Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: NC; p=0,0284). Das HR und das dazugehörigen 95-%-KI waren nicht berechenbar, sodass sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt.

Für die GT Hyperthyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter aber gemäß dem HR und dem dazugehörigen 95-%-KI für die Nutzenbewertung nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 1,91 [1,03; 3,74]; p=0,0433).

Für die GT Dermatitis/Hautausschlag zeigte sich ein statistisch signifikanter aber gemäß dem HR und dem dazugehörigen 95-%-KI für die Nutzenbewertung nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 1,56 [1,10; 2,23]; $p=0,0121$).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie, für welche ein signifikanter Unterschied besteht, sind im Folgenden dargestellt. In Anhang 4-G sind alle Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Zudem sind die Ergebnisse für einzelne PT innerhalb einer Kategorie (GT) sowie die Kaplan-Meier-Kurven ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

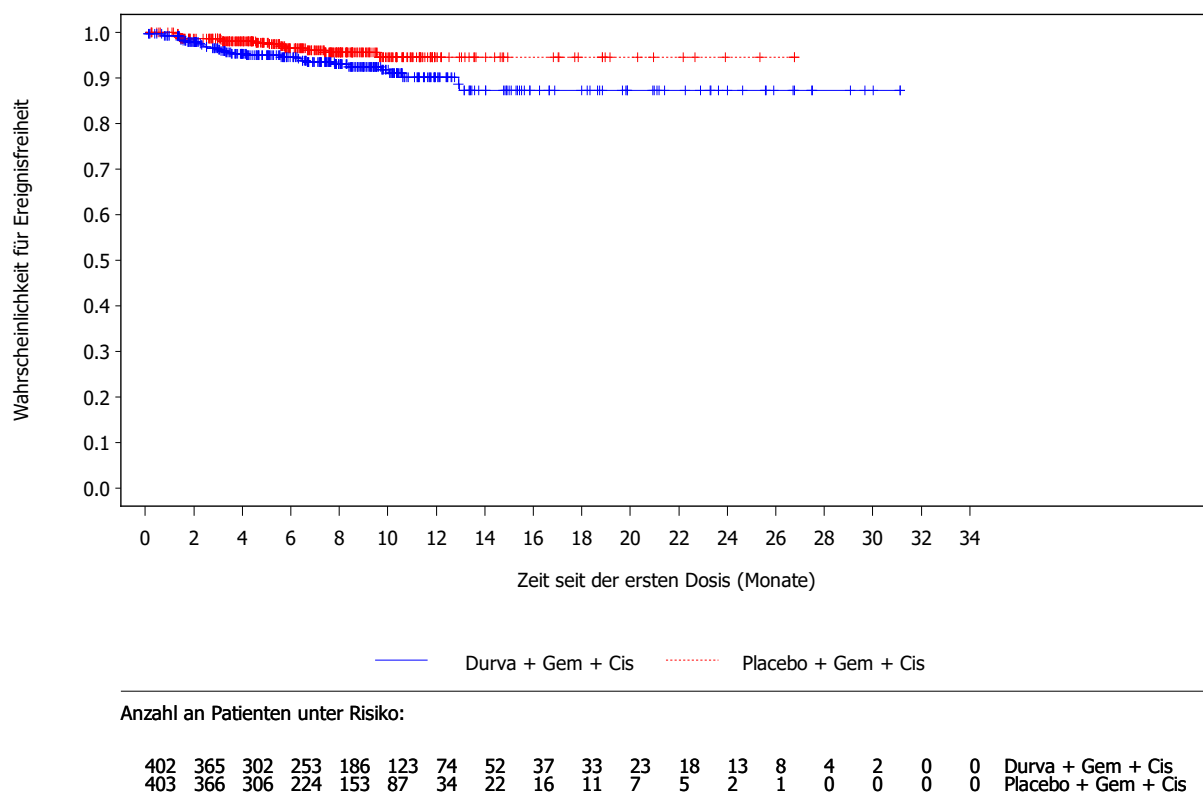
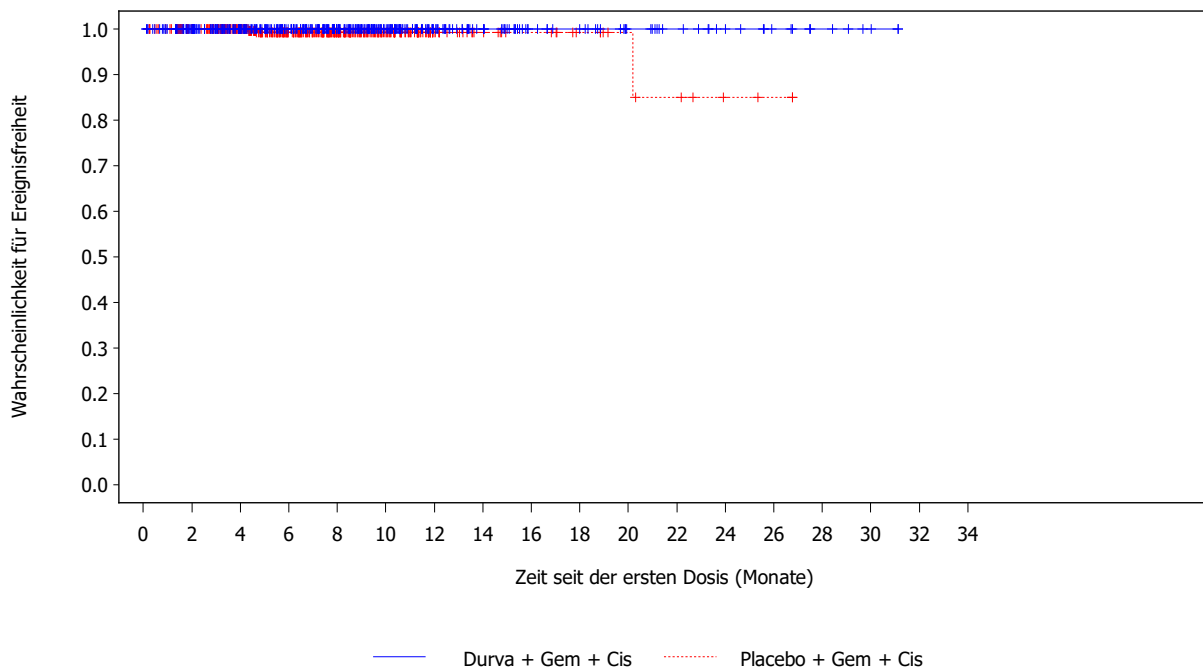


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie Hyperthyreose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.169



Anzahl an Patienten unter Risiko:

402	373	315	264	198	131	80	58	40	36	25	19	14	9	5	2	0	0	Durva + Gem + Cis
403	371	313	230	157	88	33	21	16	11	7	5	2	1	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie renale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.174

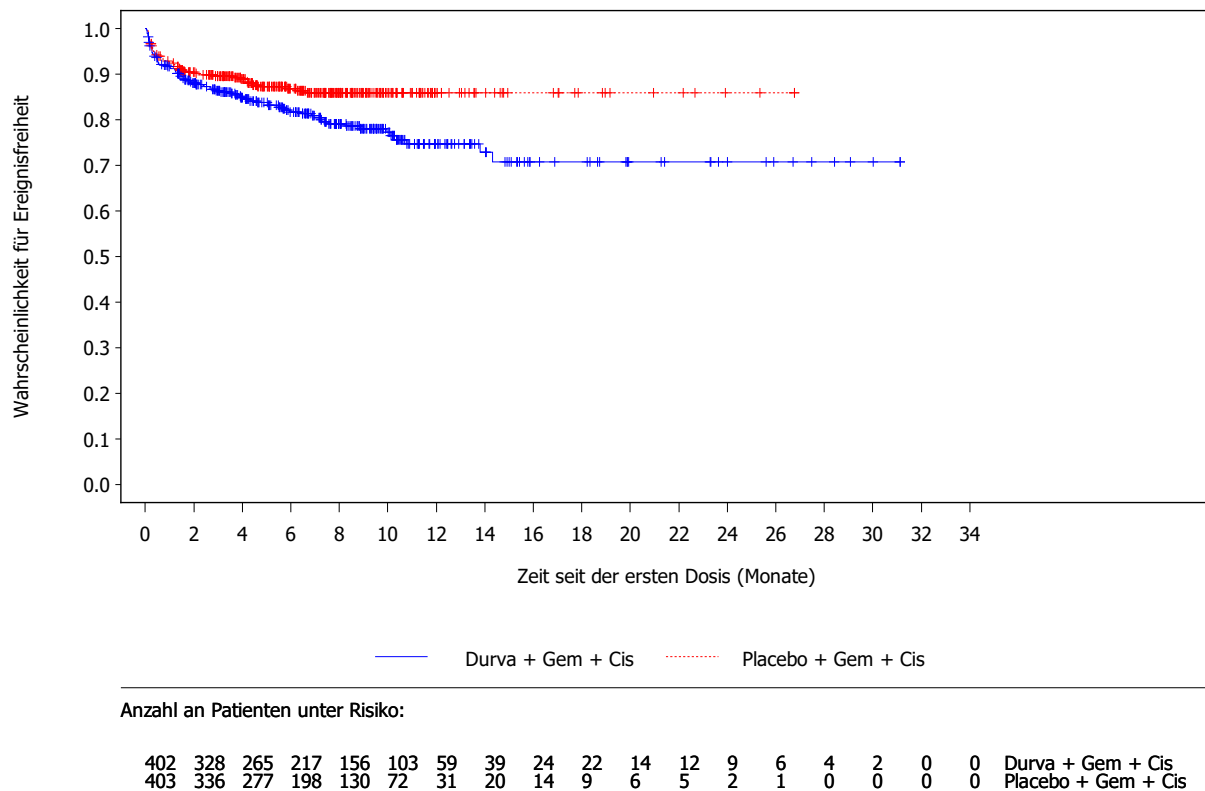


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Kategorie Dermatitis/Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)]

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.3.176

4.3.1.3.1.6.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-44 liefert einen Überblick zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie (GT).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Kategorie	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungs-effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: Pneumonitis	402	4 (1,0)	NE [NE; NE]	403	2 (0,5)	NE [NE; NE]	1,91 [0,37; 13,81] 0,4471
GT: hepatische Ereignisse	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	2 (0,5)	NE [NE; NE]	0,35 [0,02; 3,82] 0,3802
GT: Diarrhö/ Kolitits	402	4 (1,0)	NE [NE; NE]	403	6 (1,5)	NE [NE; NE]	0,64 [0,16; 2,25] 0,4877
GT: Nebenniereninsuffizienz	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,4106
GT: Dermatitis/ Hautausschlag	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1,01 [0,04; 25,46] 0,9957
GT: pankreatische Ereignisse	402	3 (0,7)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,1269
GT: Myositis	402	0	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC 0,3147
GT: Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	2 (0,5)	NE [NE; NE]	0,49 [0,02; 5,12] 0,5525
GT: andere seltene/sonstige Ereignisse	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,3167
GT: hepatische UEs (SMQ)	402	26 (6,5)	NE [NE; NE]	403	28 (6,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,47; 1,39] 0,4438
GT: biliäre UEs (SMQ)	402	55 (13,7)	NE [NE; NE]	403	54 (13,4)	NE [NE; NE]	0,93 [0,64; 1,36] 0,7154
GT: Hämatopoietische Zytopenien (SMQ)	402	34 (8,5)	NE [NE; NE]	403	26 (6,5)	NE [NE; NE]	1,33 [0,80; 2,23] 0,2749

TOPAZ-1-Studie Kategorie	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungs-effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
<p>Analysepopulation: SAS</p> <p>Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte)</p> <p>Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das nur die Behandlung einbezieht, unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95.-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.7</p>							

Für alle Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse nach Kategorie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden in Anhang 4-G dargestellt.

Zudem sind die Ergebnisse für einzelne PT innerhalb einer Kategorie (GT) sowie die Kaplan-Meier-Kurven ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1.6.9 Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Tabelle 4-45 liefert einen Überblick zu schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Kategorie	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: Pneu- monitis	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1,01 [0,04; 25,39] 0,9972
GT: hepatische Ereignisse	402	2 (0,5)	NE [NE; NE]	403	3 (0,7)	NE [NE; NE]	0,55 [0,07; 3,40] 0,5106
GT: Diarrhö/ Kolitis	402	5 (1,2)	NE [NE; NE]	403	7 (1,7)	NE [NE; NE]	0,70 [0,21; 2,20] 0,5459
GT: Dermatitis/ Haut- ausschlag	402	3 (0,7)	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	3,03 [0,39; 61,16] 0,3131
GT: pankrea- tische Ereignisse	402	2 (0,5)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,1567
GT: Myositis	402	0	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC 0,3147
GT: Infusions- und Über- empfind- lichkeits- reaktionen	402	2 (0,5)	NE [NE; NE]	403	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1,87 [0,18; 40,18] 0,6049
GT: andere seltene/ sonstige Ereignisse	402	1 (0,2)	NE [NE; NE]	403	0	NE [NE; NE]	NC 0,3167
GT: hepa- tische UEs (SMQ)	402	48 (11,9)	NE [NE; NE]	403	51 (12,7)	NE [NE; NE]	0,83 [0,56; 1,24] 0,3634
GT: biliäre UEs (SMQ)	402	61 (15,2)	NE [NE; NE]	403	59 (14,6)	NE [NE; NE]	0,93 [0,65; 1,34] 0,7139
GT: Häma- topoetische Zytopenien (SMQ)	402	236 (58,7)	3,5 [2,8; 4,3]	403	238 (59,1)	3,1 [2,5; 3,9]	0,93 [0,78; 1,12] 0,4527

TOPAZ-1-Studie Kategorie	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Die Zeit bis zum Ereignis ist die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse oder die Zeit bis zur Zensurierung, wenn ein unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse nicht innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der letzten Gabe der Studienmedikation auftrat. In die Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse eingeschlossen, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, welche vor der ersten Gabe der Studienmedikation auftraten, und die sich nach Gabe der Studienmedikation verschlechterten, jeweils bis einschließlich 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zur ersten Folgetherapie (je nachdem was zuerst auftrat). MedDRA Version 24.0. a: Kaplan-Meier-Methode. b: Analyse mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, das nur die Behandlung einbezieht, unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Log-Rank-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.2.6							

Für alle Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden in Anhang 4-G dargestellt.

Zudem sind die Ergebnisse für einzelne PT innerhalb einer Kategorie (GT) sowie die Kaplan-Meier-Kurven ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.1.6.10 PRO-CTCAE (ergänzend dargestellt)

Tabelle 4-46 liefert einen Überblick zu den Ergebnissen des PRO-CTCAE.

Tabelle 4-46 Ergebnisse für PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95-%-KI]; p-Wert ^{a, b} RR [95-%-KI]; p-Wert ^{c, d} RD [95-%-KI]; p-Wert ^{e, f}
Schweregrad – Wunden in Mund oder Rachen ^{a, c, e}	199	21 (10,6)	197	19 (9,6)	1,11 [0,57; 2,14]; 0,7643 1,09 [0,61; 1,99]; 0,7643 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,7643

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95-%-KI]; p-Wert ^{a, b} RR [95-%-KI]; p-Wert ^{c, d} RD [95-%-KI]; p-Wert ^{e, f}
Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten – Wunden in Mund oder Rachen ^{b, d, f}	20	5 (25,0)	11	0	8,16 [0,79; 1112,22]; 0,0841 6,17 [0,37; 101,84]; 0,2033 0,25 [-0,04; 0,43]; 0,0911
Schweregrad – Kurzatmigkeit ^{a, c, e}	199	38 (19,1)	197	31 (15,7)	1,26 [0,75; 2,14]; 0,3778 1,21 [0,79; 1,88]; 0,3778 0,03 [-0,04; 0,11]; 0,3778
Einschränkung der üblichen Aktivitäten – Kurzatmigkeit ^{a, c, e}	59	16 (27,1)	44	11 (25,0)	1,12 [0,46; 2,78]; 0,8086 1,08 [0,57; 2,18]; 0,8086 0,02 [-0,15; 0,19]; 0,8086
Schweregrad – Husten ^{a, c, e}	199	17 (8,5)	197	22 (11,2)	0,74 [0,38; 1,44]; 0,3802 0,76 [0,41; 1,39]; 0,3802 -0,03 [-0,09; 0,03]; 0,3802
Einschränkung der üblichen Aktivitäten – Husten ^{a, c, e}	41	8 (19,5)	25	2 (8,0)	2,79 [0,63; 19,60]; 0,1881 2,44 [0,67; 15,32]; 0,1881 0,12 [-0,06; 0,28]; 0,1881
Hautausschlag ^{a, c, e}	199	64 (32,2)	197	53 (26,9)	1,29 [0,84; 1,99]; 0,2513 1,20 [0,88; 1,63]; 0,2513 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2513
Haarausfall ^{a, c, e}	199	65 (32,7)	197	54 (27,4)	1,28 [0,84; 1,98]; 0,2541 1,19 [0,88; 1,62]; 0,2541 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2541
Schweregrad – Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Händen oder Füßen ^{a, c, e}	199	43 (21,6)	197	27 (13,7)	1,74 [1,03; 2,97]; 0,0385 1,58 [1,02; 2,48]; 0,0385 0,08 [0,004; 0,15]; 0,0385
Einschränkung der üblichen Aktivitäten – Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Händen oder Füßen ^{a, c, e}	19	5 (26,3)	28	6 (21,4)	1,31 [0,32; 5,18]; 0,6989 1,23 [0,40; 3,54]; 0,6989 0,05 [-0,19; 0,31]; 0,6989

TOPAZ-1-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^{a, b} RR [95%-KI]; p-Wert ^{c, d} RD [95%-KI]; p-Wert ^{e, f}
<p>Analysepopulation: SAS (ITT)</p> <p>Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)</p> <p>Für die Analyse des PRO-CTCAE-Fragebogens wurde für jede:n Patient:in ein maximaler Post-Baseline-Score (d. h. schlechtester Post-Baseline-Score) bestimmt. Dabei wurden nur dann die Patientendaten in der Analyse berücksichtigt, wenn der maximale Post-Baseline-Score ≥ 3 und schlechter als der Baseline-Score war. Das Auftreten eines Hautausschlags wurde als Post-Baseline-Ereignis definiert, wenn es zur Baseline nicht aufgetreten war.</p> <p>a: Analyse mithilfe eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das zugehörige 95%-Profil-Likelihood-KI und der p-Wert (Likelihood-Ratio-Test) wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>b: Analyse wie in a aber mittels Firth-Methode</p> <p>c: Analyse unter Verwendung eines stratifizierten log-binominalen Regressionsmodells mit dem Modellterm Behandlung. Das zugehörige 95%-Profil-Likelihood-KI und der zweiseitige p-Wert (Likelihood-Ratio-Test) wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>d: Analyse des RR und des zugehörigen 95%-KI sowie des zweiseitigen p-Werts mittels der modifizierten Wald-Methode.</p> <p>e: Analyse mittels einer stratifizierten Binomialverteilung ermittelt. Das zugehörige 95%-Profil-Likelihood-KI und der zweiseitige p-Wert (Likelihood-Ratio-Test) wurden mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.</p> <p>f: Analyse des RD und des zugehörigen 95%-KI sowie des zweiseitigen p-Werts mittels Agresti-Caffo-Methode.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.6.1</p>					

Für den Fragebogen PRO-CTCAE zeigte sich für den Behandlungseffekt beim Symptom Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Händen oder Füßen in der Kategorie Schweregrad ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (OR [95%-KI]: 1,74 [1,03; 2,97]; p=0,0385). Im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm lag ein maximaler Post-Baseline-Score ≥ 3 für das Symptom Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Händen oder Füßen – einer typischen Nebenwirkung einer platinbasierten Chemotherapie – bei 21,6 % der Patient:innen vor, im Placebo + Gem/Cis-Studienarm bei 13,7 % der Patient:innen. Bei der Einschränkung der üblichen Aktivitäten durch dieses Symptom zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bei allen anderen Items des PRO-CTCAE ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT im Anwendungsgebiet vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TOPAZ-1 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [6]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische und klinische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

In der TOPAZ-1-Studie waren Subgruppenanalysen nur für die Endpunkte OS und PFS präspezifiziert [43]. Die präspezifizierten Subgruppenanalysen umfassten neben dem Stratifizierungsfaktor Krankheitsstatus und primärer Tumorlokalisation die Merkmale Alter, Geschlecht, Region, PD-L1-Expression, Ethnie, ECOG-PS, Stadium der Erkrankung und MSI. Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wurde aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im CSP präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt.

Damit umfassten die Subgruppenanalysen der TOPAZ-1-Studie folgende Merkmale:

- Alter zur Randomisierung (< 65 Jahre versus \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Region (Asien versus Rest der Welt)
- PD-L1-Expression (hoch [\geq 1 %] versus niedrig [$<$ 1 %])
- Ethnie (asiatisch versus nicht-asiatisch)
- WHO/ECOG-PS zum Screening (0 versus 1)
- Stadium der Erkrankung (lokal fortgeschritten versus metastasiert)
- Mikrosatelliteninstabilität (hoch [Score \geq 8,5] versus stabil [Score $<$ -4,0])
- Krankheitsstatus (initial nicht resezierbar versus Rezidivkrankung)
- Primäre Tumorlokalisation (eCCA versus iCCA versus Gallenblasenkarzinom)

Die Subgruppenanalysen wurden für die Hauptanalysen (OS, PFS, Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D-5L VAS sowie für unerwünschte Ereignisse) durchgeführt.

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen wurde die im Studien-SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Zunächst wurde in Tabelle 4-47 die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. In Tabelle 4-48 wurden die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte dargestellt. Für die Subgruppenanalyse nach MSI ließen sich aufgrund zu weniger Patient:innen im entsprechenden Subgruppenstratum keine Interaktionsterme berechnen. Die Subgruppe MSI ist entsprechend nicht in Tabelle 4-48 dargestellt. Interaktionsergebnisse zu den häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Andernfalls wurde auf die Darstellung der Interaktionstests für diese unerwünschten Ereignisse verzichtet.

Die Ergebnisse eines Endpunktes wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$ ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.5 gegliedert nach den Endpunkten.

Alle anderen Subgruppenanalysen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant sind, wurden als Quelldaten in Anhang 4-G abgelegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1-Expression	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Erkrankung	MSI	Krankheitsstatus	Primäre Tumorklassifikation
Mortalität										
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand										
EORTC QLQ-C30										
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für alle Symptome separat (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Finanzielle Schwierigkeiten)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS										
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1-Expres-sion	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Er-krankung	MSI	Krank-heits-status	Primäre Tumor-lokalisa-tion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
<i>EORTC QLQ-C30</i>										
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für alle Funktionen separat (Globaler Gesundheitsstatus, Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EORTC QLQ-BIL21</i>										
Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für alle Symptome separat (Schmerz, Fatigue, Gelbsucht, Angst, Essen; Einzel-symptome Nebenwirkung der Behandlung, Drainage, Gewichtsverlust)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse										
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>										
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1- Expres- sion	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Er- krankung	MSI	Krank- heits- status	Primäre Tumor- lokalisati- on
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</i>										
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1-Expres-sion	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Er-krankung	MSI	Krank-heits-status	Primäre Tumor-lokalisa-tion
Häufige unerwünschte Ereignisse										
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT										
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT										
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1-Expres-sion	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Er-krankung	MSI	Krank-heits-status	Primäre Tumor-lokalisa-tion
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT										
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse										
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie										
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie										
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1-Expression	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Erkrankung	MSI	Krankheitsstatus	Primäre Tumorklassifikation
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie</i>										
Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<ul style="list-style-type: none"> ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. 										

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-48: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte der TOPAZ-1-Studie

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1 Expression	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Erkrankung	Krankheitsstatus	Primäre Tumorklassifikation
Mortalität									
Gesamtüberleben	0,6162	0,8939	0,1269	0,8516	0,1074	0,2241	0,1309	0,7772	0,3565
Morbidität									
Progressionsfreies Überleben	0,2640	0,9017	0,1459	0,2962	0,1287	0,9147	0,0427	0,3656	0,0340

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1 Expression	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Erkrankung	Krankheitsstatus	Primäre Tumorlokalisation
Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand									
<i>EORTC-QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
Ermüdung	0,1480	0,9357	0,7655	0,6113	0,7448	0,1193	0,6517	0,6968	0,1562
Übelkeit und Erbrechen	0,4565	0,4103	0,3713	0,0189	0,2749	0,4591	0,8755	0,8103	0,6510
Schmerz	0,6274	0,1394	0,2226	0,4028	0,2942	0,3007	0,5395	0,4683	0,6327
Dyspnoe	0,1653	0,8369	0,7706	0,1230	0,9150	0,7907	0,5734	0,6362	0,0801
Schlaflosigkeit	0,7701	0,8181	0,1849	0,3032	0,1651	0,1072	0,8361	0,9554	0,7233
Appetitverlust	0,1711	0,7656	0,5132	0,5532	0,3992	0,6757	0,6211	0,1825	0,7821
Obstipation	0,1059	0,2687	0,2803	0,6127	0,2753	0,4841	0,3352	0,1966	0,1703
Diarrhö	0,7248	0,4115	0,3814	0,6395	0,3897	0,4269	0,3533	0,3436	0,7073
Finanzielle Schwierigkeiten	0,7634	0,4219	0,8124	0,9348	0,6725	0,2302	0,6336	0,2592	0,5734
<i>EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
EQ-5D-5L VAS (MID 15 Punkte)	0,3468	0,8665	0,3599	0,9358	0,4742	0,1057	0,0859	0,3360	0,9536
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
Globaler Gesundheitsstatus	0,4344	0,4156	0,2072	0,5760	0,2660	0,7265	0,4791	0,9306	0,2588
Physische Funktion	0,2555	0,5556	0,9855	0,1752	0,9747	0,1875	0,4134	0,9599	0,3534
Rollenfunktion	0,2871	0,2744	0,0542	0,6370	0,0489	0,0504	0,6262	0,9955	0,1007
Kognitive Funktion	0,6766	0,7962	0,7249	0,6371	0,8849	0,0093	0,9548	0,6826	0,4431
Emotionale Funktion	0,9857	0,2351	0,5764	0,9864	0,6909	0,7958	0,7862	0,7135	0,2919
Soziale Funktion	0,8205	0,3471	0,1142	0,3771	0,1549	0,3998	0,2130	0,0518	0,8851

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1 Expression	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Erkrankung	Krankheitsstatus	Primäre Tumorlokalisation
<i>EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>									
Schmerz	0,4044	0,5976	0,4095	0,8455	0,5224	0,9758	0,9147	0,0194	0,2425
Fatigue	0,5184	0,8413	0,2813	0,6073	0,3905	0,7086	0,4582	0,5383	0,0440
Gelbsucht	0,9361	0,5356	0,3001	0,1971	0,4145	0,8638	0,6541	0,4578	0,3238
Angst	0,2859	0,5285	0,2597	0,6089	0,3472	0,9486	0,9835	0,3390	0,8150
Essen	0,9612	0,2368	0,5371	0,5444	0,3926	0,0694	0,0815	0,6071	0,2220
Nebenwirkung der Behandlung	0,1138	0,5480	0,1146	0,8193	0,1589	0,3762	0,4197	0,6163	0,3560
Drainage	0,2250	0,6236	0,5195	0,4111	0,5148	0,5143	0,4128	0,3751	0,6961
Gewichtsverlust	0,2576	0,1087	0,8747	0,9247	0,9512	0,7538	0,2911	0,9247	0,6680
Unerwünschte Ereignisse									
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>									
Unerwünschte Ereignisse	0,4644	0,6261	0,9021	0,5170	0,9747	0,9426	0,7571	0,6939	0,9859
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,0858	0,7095	0,8071	0,8943	0,8203	0,3568	0,1285	0,1291	0,6413
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,8162	0,6749	0,7522	0,0189	0,5102	0,0546	0,7813	0,2857	0,1089
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,1347	0,2277	0,3159	0,6792	0,1915	0,9914	0,3526	0,4836	0,1621
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</i>									
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	0,6556	0,4439	0,1901	0,7126	0,1910	0,7724	0,3794	0,6123	0,6187
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	0,8111	0,1390	0,6037	0,9127	0,4867	0,5443	0,0183	0,4573	0,5269

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1 Expression	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Erkrankung	Krankheitsstatus	Primäre Tumorklassifikation
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,7146	0,9390	0,3430	0,5079	0,2050	0,9820	0,4178	0,1695	0,0563
Häufige unerwünschte Ereignisse									
Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^a									
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,6614	0,0688	0,6090	0,7599	0,6193	0,8484	0,3090	0,4376	0,6301
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3833	0,3672	0,6831	0,8995	0,8445	0,5005	0,2575	0,6311	0,8055
SOC: Untersuchungen	0,5633	0,7604	0,6879	0,0619	0,6409	0,2642	0,6376	0,7250	0,8623
PT: Alopecie	0,6515	0,6289	0,3184	0,9276	0,3136	0,8694	0,8222	0,5617	0,6388
PT: Bilirubin im Blut erhöht	0,0185	0,4639	0,5202	0,7964	0,4214	0,2401	0,2503	0,1227	0,7519
PT: Fieber	0,8192	0,9652	0,6160	0,5871	0,5621	0,1108	0,9221	0,1675	0,2732
PT: Kreatinin im Blut erhöht	0,8029	0,8489	0,9789	0,2897	0,9933	0,0839	0,5930	0,6788	0,5043
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^a									
PT: Anämie	0,8034	NC	0,6208	0,5082	0,7199	0,4806	0,5704	NC	NC
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^a									
Keine statistisch signifikanten Ergebnisse für die Gesamtpopulation									
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse									
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie ^b									
GT: Diarrhö/Kolitis	0,2129	0,3619	0,0092	0,3982	0,0211	0,5534	0,3870	0,0768	0,1995
GT: Hyperthyreose	0,6655	0,9180	0,4524	0,4295	0,4666	0,0543	0,3485	0,7206	0,0498
GT: Dermatitis/Hautausschlag	0,1359	0,3912	0,9684	0,6089	0,8982	0,8855	0,8005	0,0263	0,2225

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie	Alter	Geschlecht	Region	PD-L1 Expression	Ethnie	ECOG-PS	Stadium der Erkrankung	Krankheitsstatus	Primäre Tumorlokalisation
GT: Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen	0,1505	0,5944	0,2051	0,1325	0,2121	0,3801	NC	0,5528	NC
GT: hepatische UEs (SMQ)	0,0144	0,3825	0,2851	0,0210	0,2657	0,7375	0,1087	0,1718	0,9729
GT: biliäre UEs (SMQ)	0,1258	0,0437	0,9436	0,3771	0,7529	0,8965	0,2453	0,7770	0,6745
GT: Hämatopoetische Zytopenien (SMQ)	0,8834	0,3653	0,4426	0,3344	0,4884	0,5594	0,9603	0,8097	0,4585
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie ^b									
GT: hepatische UEs (SMQ)	0,8790	0,3841	0,1287	0,5359	0,1371	0,4472	0,2074	0,5570	0,7933
GT: biliäre UEs (SMQ)	0,8632	0,2751	0,8996	0,4605	0,7654	0,4974	0,0218	0,6714	0,3993
GT: Hämatopoetische Zytopenien (SMQ)	0,6855	0,1004	0,9871	0,4534	0,9061	0,6930	0,9800	0,1050	0,7966
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie ^b									
GT: hepatische UEs (SMQ)	0,7533	0,6818	0,0484	0,6933	0,0549	0,3281	0,0382	0,9458	0,9864
GT: biliäre UEs (SMQ)	0,3855	0,3732	0,3729	0,9760	0,2004	0,5566	0,0253	0,9099	0,3469
GT: Hämatopoetische Zytopenien (SMQ)	0,6843	0,9842	0,5410	0,5011	0,3595	0,8896	0,8699	0,2236	0,0396
<p>Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 bzw. 25.02.2022 (globale Kohorte)</p> <p>Statistisch signifikante Interaktionstests wurden in Fettdruck dargestellt.</p> <p>a: Gemäß Dossiervorlage wurden Ergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation der gepoolten Analyse statistisch signifikant war.</p> <p>b: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse wurden nur die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war.</p> <p>Für die Subgruppenanalyse nach MSI ließen sich aufgrund zu weniger Patient:innen im entsprechenden Subgruppenstratum keine Interaktionsterme berechnen. Die Subgruppe MSI ist entsprechend nicht in dieser Tabelle dargestellt.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben zeigten sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Mess-instrument	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Stadium der Erkrankung (p=0,0427)							
Lokal fortgeschritten	55	37 (67,3)	9,1 [7,6; 11,0]	73	61 (83,6)	6,0 [5,6; 7,2]	0,51 [0,34; 0,76]; 0,0010
Metastasiert	350	288 (82,3)	6,6 [5,7; 7,2]	331	283 (85,5)	5,6 [5,3; 5,8]	0,80 [0,68; 0,94]; 0,0083
Primäre Tumorlokalisation (p=0,0340)							
eCCA	73	56 (76,7)	7,6 [6,8; 9,1]	72	62 (86,1)	5,7 [4,6; 7,0]	0,50 [0,35; 0,72]; 0,0002
iCCA	236	189 (80,1)	7,2 [5,8; 7,4]	235	198 (84,3)	5,7 [5,3; 6,7]	0,79 [0,65; 0,97]; 0,0233
Gallenblasenkarzinom	96	80 (83,3)	6,1 [5,5; 7,2]	98	84 (85,7)	5,7 [4,5; 6,7]	0,92 [0,67; 1,25]; 0,5818
Analysepopulation: FAS (ITT)							
Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)							
a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.							
b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests.							
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.2.1							

Beim progressionsfreien Überleben ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis sowohl bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem BTC (HR [95%-KI]: 0,51 [0,34; 0,76]; p=0,0010) als auch mit metastasiertem BTC (HR [95%-KI]: 0,80 [0,68; 0,94]; p=0,0083). Somit liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis im progressionsfreien Überleben zeigten sich auch in der primären Tumorlokalisation sowohl bei eCCA (HR [95%-KI]: 0,50 [0,35; 0,72]; p=0,0002) als auch bei iCCA (HR [95%-KI]: 0,79 [0,65; 0,97]; p=0,0233). Bei Patient:innen mit Gallenblasenkarzinom ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,92 [0,67; 1,25]; p=0,5818). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

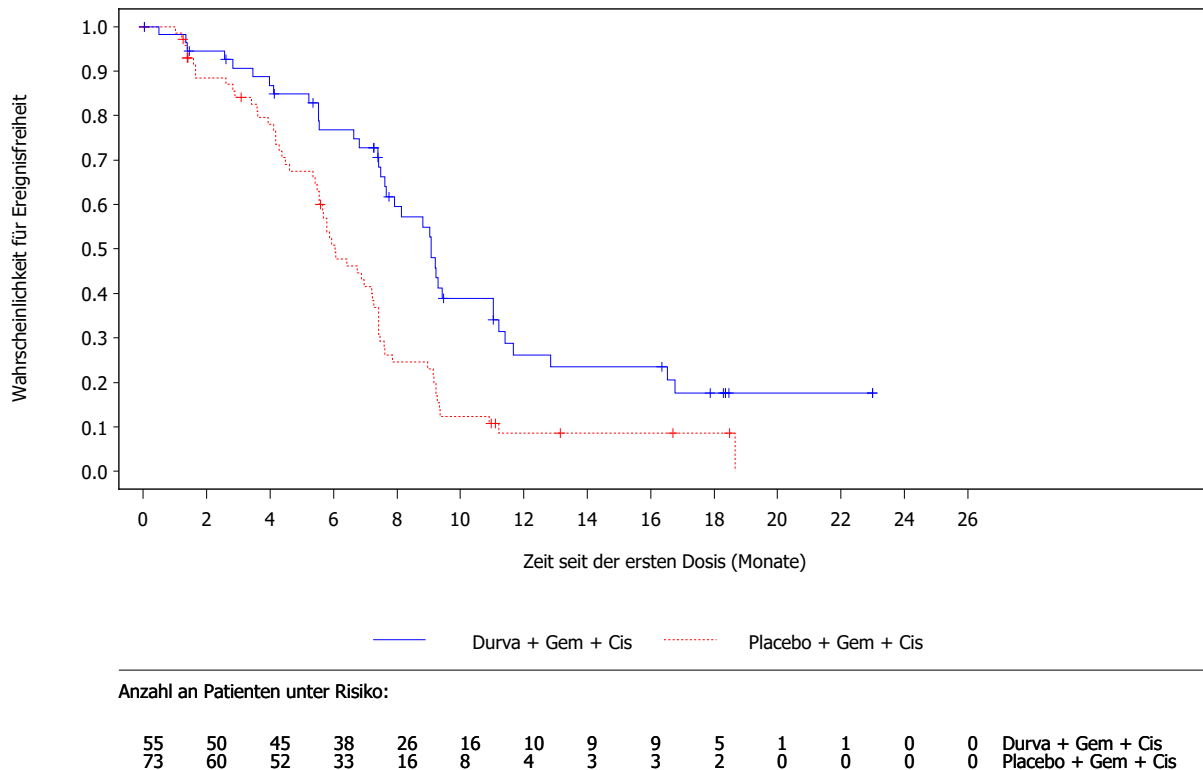


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.4

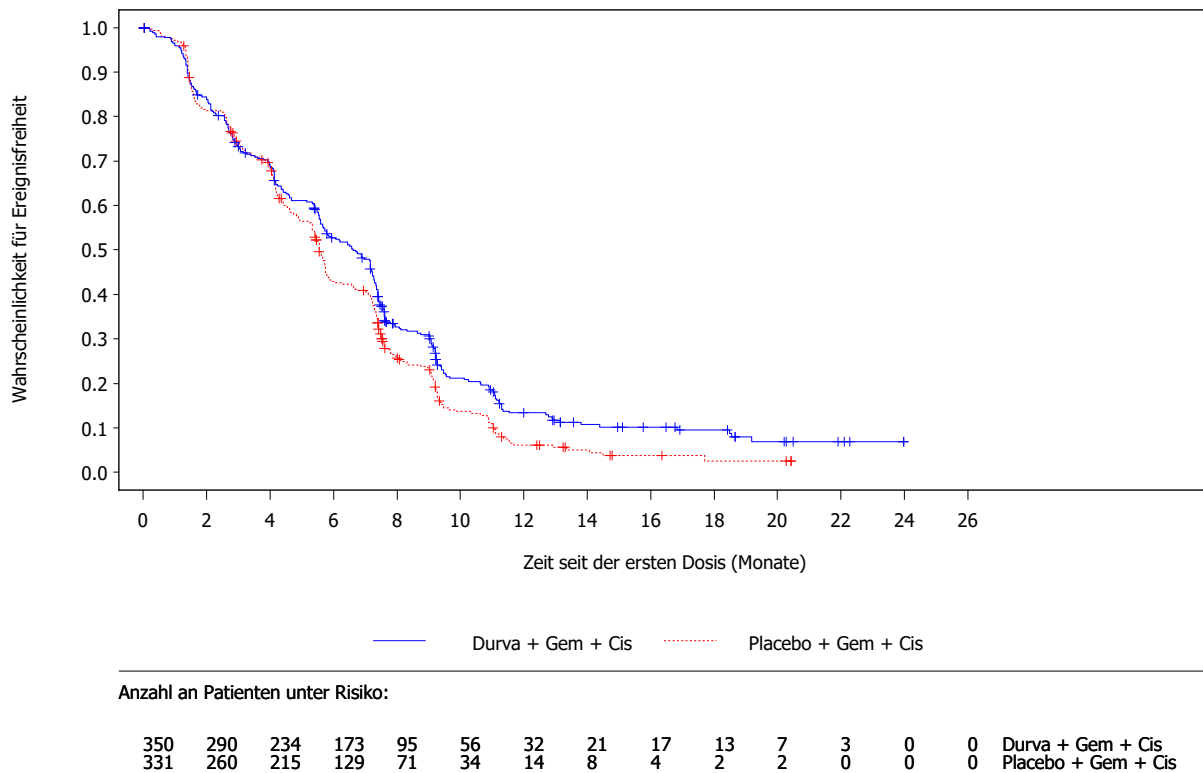


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.5

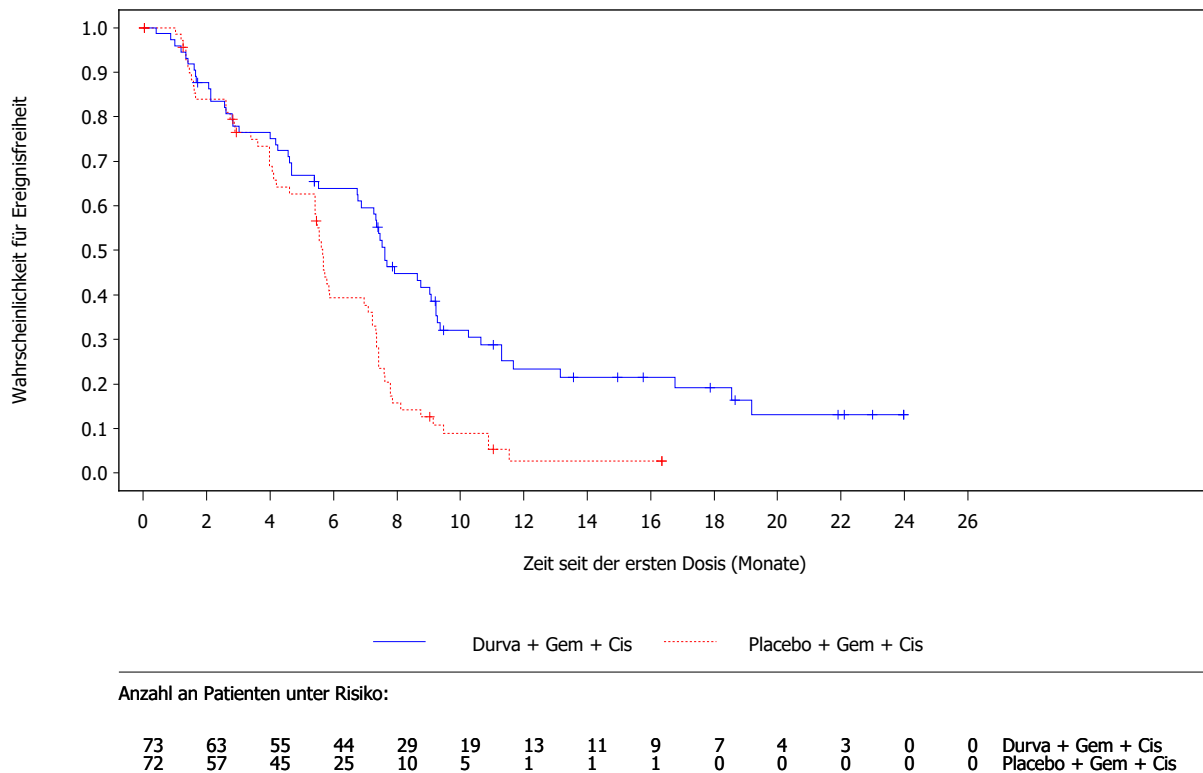


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach primärer Tumorlokalisierung eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.1

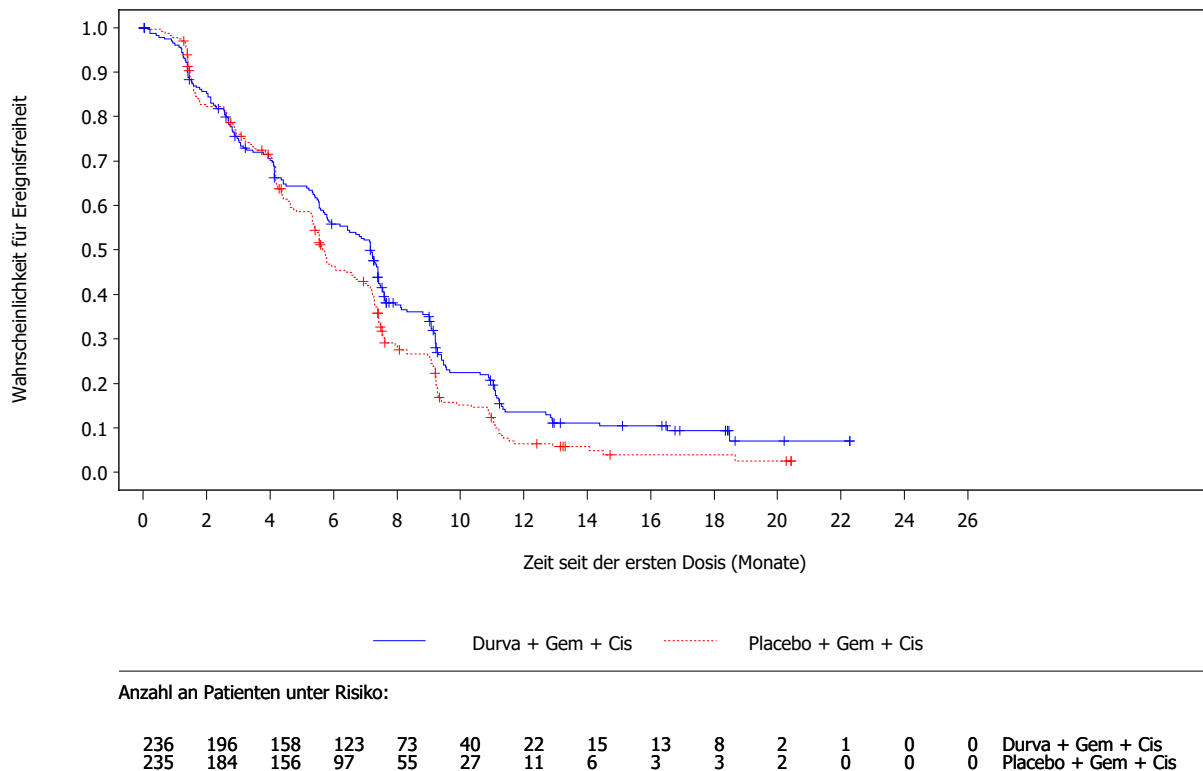


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach primärer Tumorlokalisation iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.2

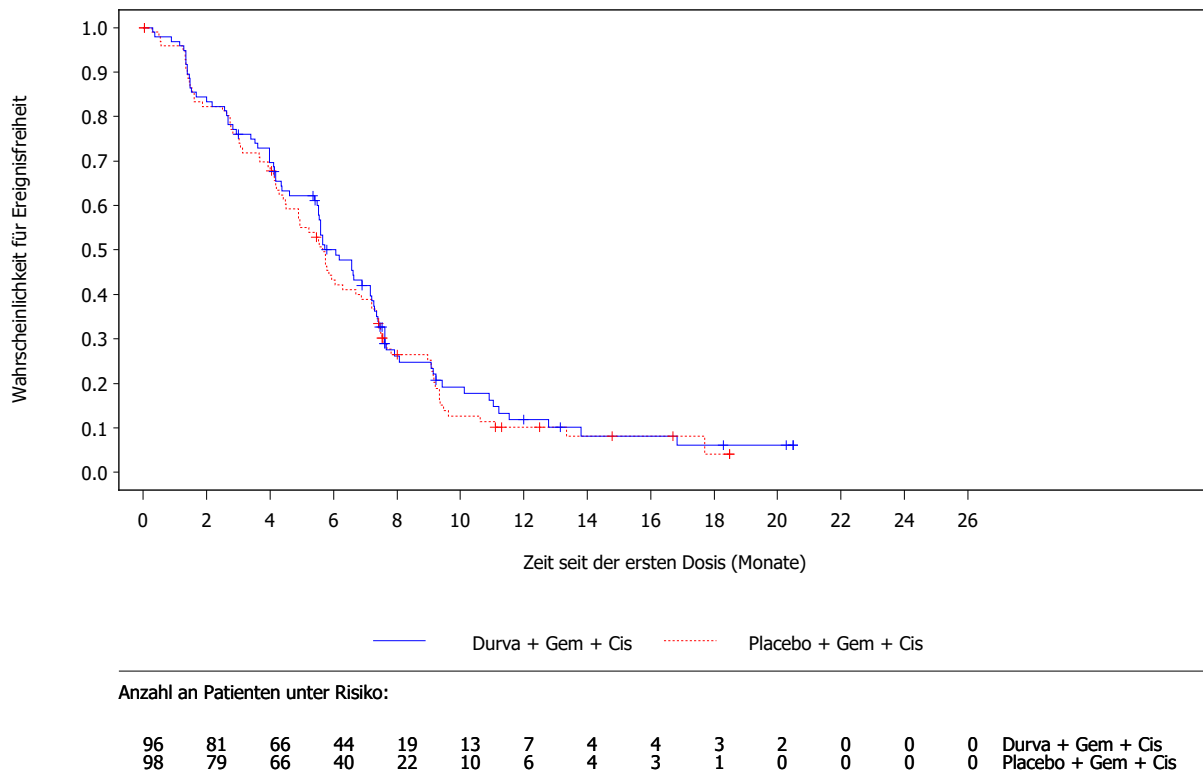


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben nach primärer Tumorlokalisation Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 1.2.2.2.3

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für Symptomatik und Gesundheitszustand anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Mess-instrument	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen							
PD-L1-Expression (p=0,0189)							
Hoch (≥ 1 %)	239	102 (42,7)	2,2 [1,4; 2,9]	251	116 (46,2)	2,1 [1,5; 2,8]	0,90 [0,69; 1,17]; 0,4158
Niedrig (< 1 %)	119	49 (41,2)	2,4 [1,4; 4,3]	117	34 (29,1)	6,6 [3,5; NE]	1,65 [1,07; 2,57] 0,0240
Analysepopulation: FAS (ITT)							
Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)							
a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.							
b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests.							
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							
Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2.4.13							

Für Patient:innen mit niedriger PD-L1-Expression (< 1 %) ergab sich hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,65 [1,07; 2,57]; p=0,0240). Bei Patient:innen mit hoher PD-L1-Expression (≥ 1 %) war hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,69; 1,17]; p=0,4158). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

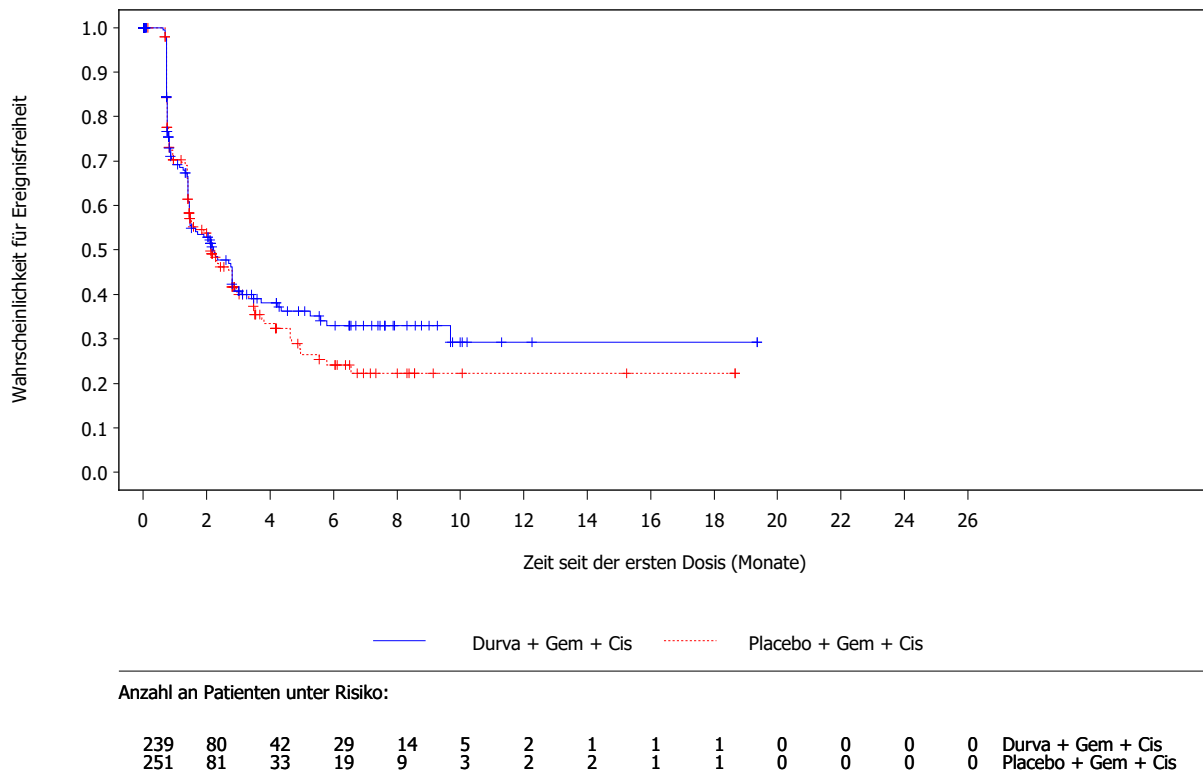


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC-QLQ-C30 nach PD-L1-Expression hoch ($\geq 1\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.5

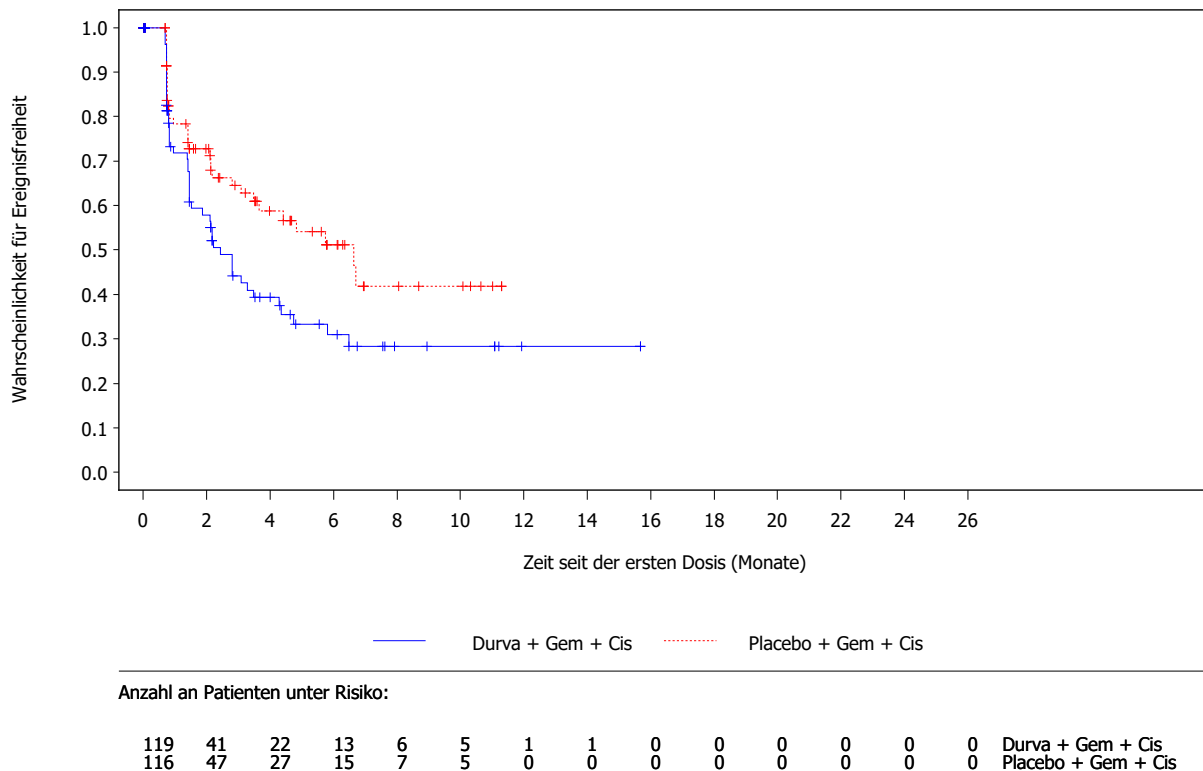


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Übelkeit und Erbrechen des EORTC-QLQ-C30 nach PD-L1-Expression niedrig (< 1 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.6

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Mess-instrument	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion							
Ethnie (p=0,0489)							
Asiatisch	249	114 (45,8)	2,8 [2,1; 3,6]	262	127 (48,5)	2,3 [2,1; 3,6]	0,89 [0,69; 1,15]; 0,3844
Nicht-asiatisch	156	52 (33,3)	2,1 [1,4; 2,8]	143	44 (30,8)	2,8 [2,0; 8,5]	1,44 [0,96; 2,16]; 0,0750
EORTC-QLQ-C30 Kognitive Funktion							
ECOG-PS (p=0,0093)							
0	189	71 (37,6)	3,0 [2,1; 4,7]	185	54 (29,2)	7,6 [4,1; NE]	1,56 [1,10; 2,23]; 0,0131
1	216	87 (40,3)	3,0 [2,8; 3,7]	220	88 (40,0)	2,6 [1,6; 3,7]	0,85 [0,63; 1,14]; 0,2732
EORTC QLQ-BIL21 Schmerz							
Krankheitsstatus (p=0,0194)							
Initial nicht resezierbar	329	68 (20,7)	NE [NE; NE]	334	64 (19,2)	8,5 [6,6; NE]	1,20 [0,86; 1,70]; 0,2848
Rezidiv-erkrankung	76	18 (23,7)	NE [NE; NE]	70	28 (40,0)	4,7 [2,3; NE]	0,54 [0,29; 0,96]; 0,0371
EORTC QLQ-BIL21 Fatigue							
Primäre Tumorlokalisation (p=0,0440)							
eCCA	73	36 (49,3)	1,4 [0,8; 1,5]	72	31 (43,1)	2,8 [1,4; 4,2]	1,77 [1,09; 2,87]; 0,0205
iCCA	236	89 (37,7)	2,1 [1,4; 2,9]	235	100 (42,6)	2,2 [1,4; 2,9]	0,93 [0,70; 1,24]; 0,6431
Gallenblasenkarzinom	96	40 (41,7)	1,4 [0,8; 2,1]	98	35 (35,7)	2,1 [1,4; 4,3]	1,48 [0,94; 2,35]; 0,0880

Analysepopulation: FAS (ITT)

Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte)

a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.

b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.

c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Anhang 4-G Tabelle 2.2.4.3, Tabelle 2.2.4.4, Tabelle 2.3.4.1 und Tabelle 2.3.4.2

Bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich weder für Patient:innen mit asiatischer Ethnie noch Patient:innen mit nicht-asiatischer Ethnie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit liegt keine fazitrelevante Effektmodifikation vor.

In Hinblick auf die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 ergab sich für Patient:innen mit ECOG-PS 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,56 [1,10; 2,23]; $p=0,0131$). Bei Patient:innen mit ECOG-PS 1 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,85 [0,63; 1,14]; $p=0,2732$). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bei bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-BIL21 zeigte sich in Hinblick auf den Krankheitsstatus für Patient:innen mit einer Rezidivkrankung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 0,96]; $p=0,0371$), während für Patient:innen mit einem initial nicht resezierbaren BTC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand (HR [95%-KI]: 1,20 [0,86; 1,70]; $p=0,2848$). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 zeigte sich in Hinblick auf die primäre Tumorlokalisation für Patient:innen mit einem eCCA ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,77 [1,09; 2,87]; $p=0,0205$). Bei Patient:innen mit iCCA (HR [95%-KI]: 0,93 [0,70; 1,24]; $p=0,6431$) oder Gallenblasenkarzinom (HR [95%-KI]: 1,48 [0,94; 2,35]; $p=0,0880$) war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

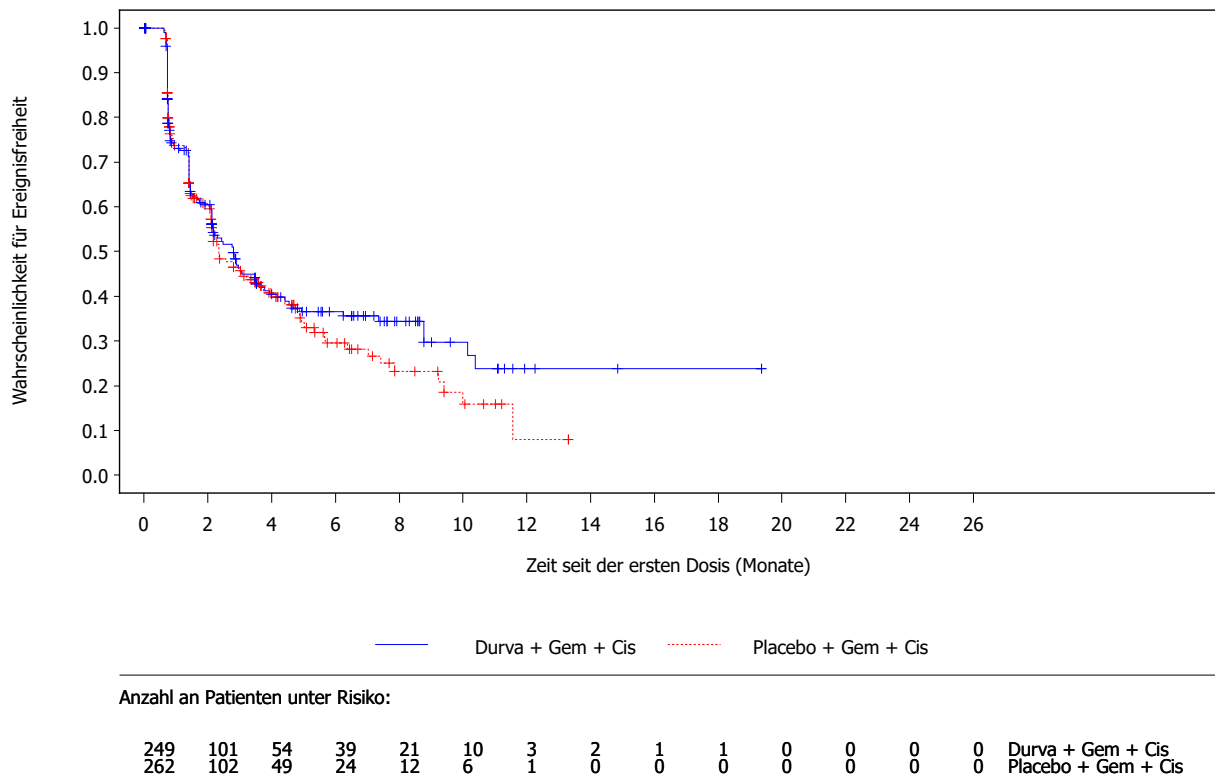


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.1

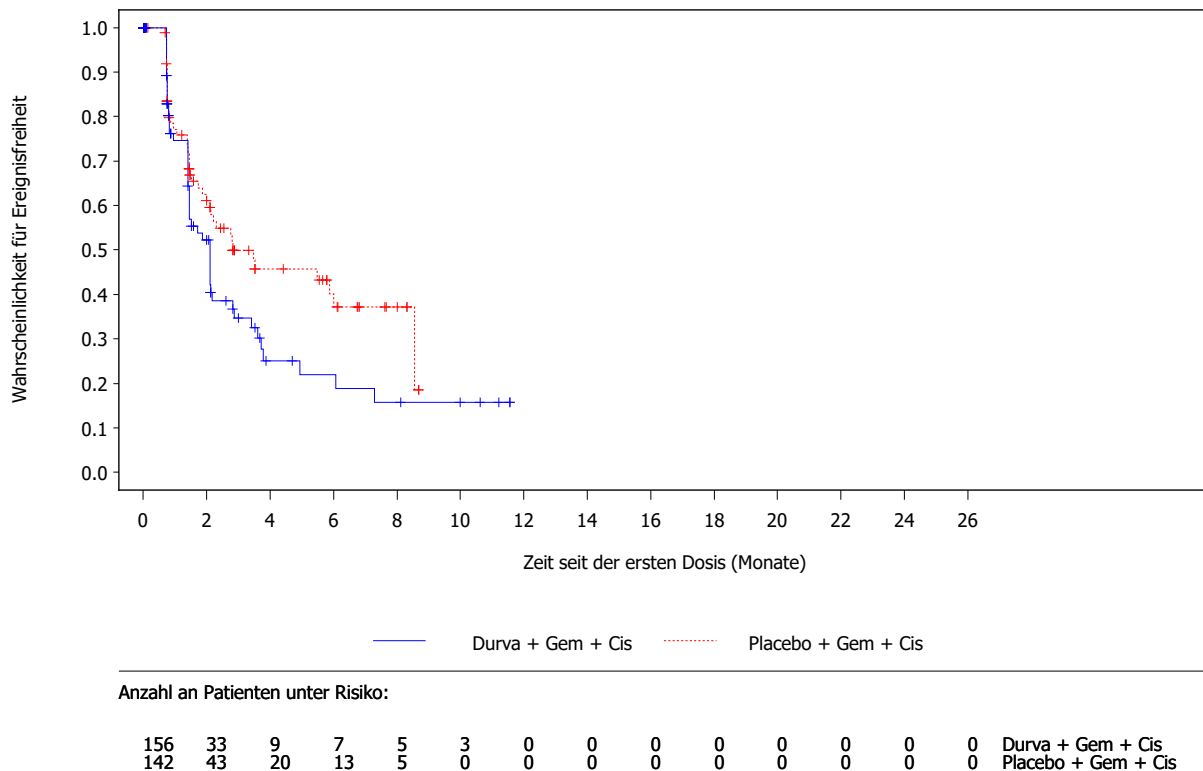


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 nach Ethnie nicht-asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.2

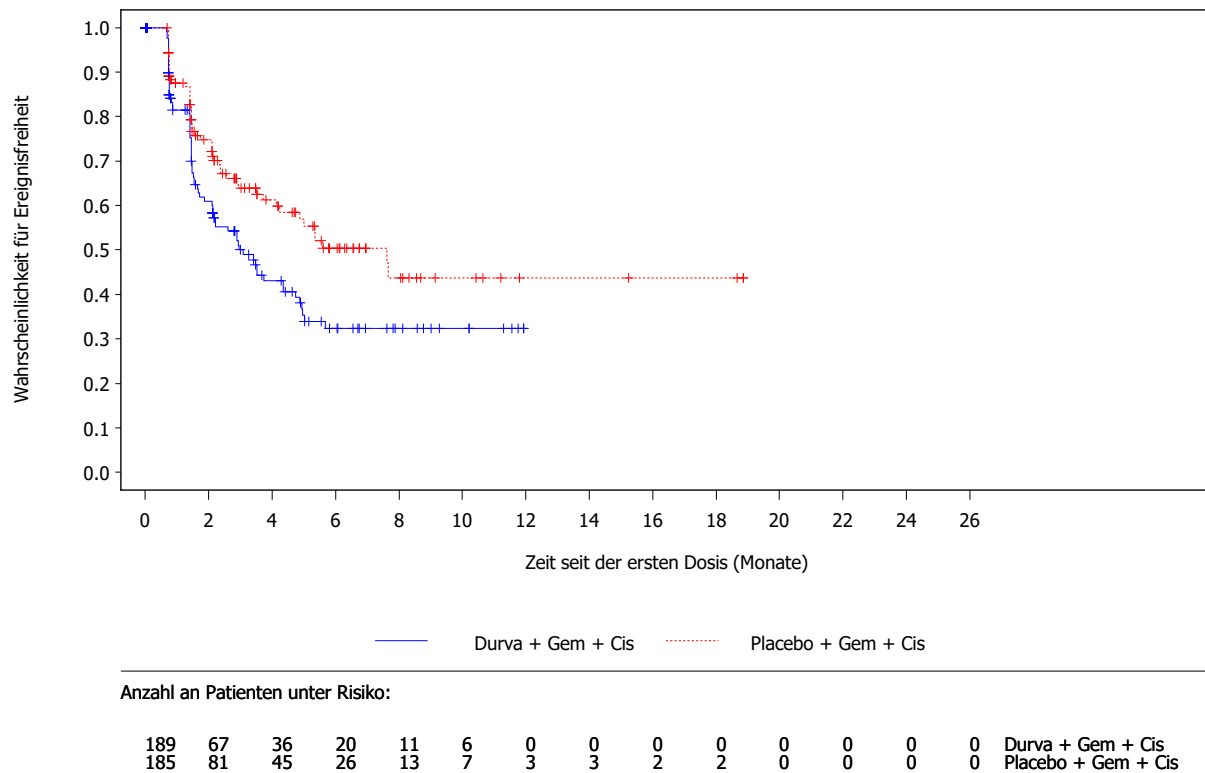


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach ECOG-PS 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.3

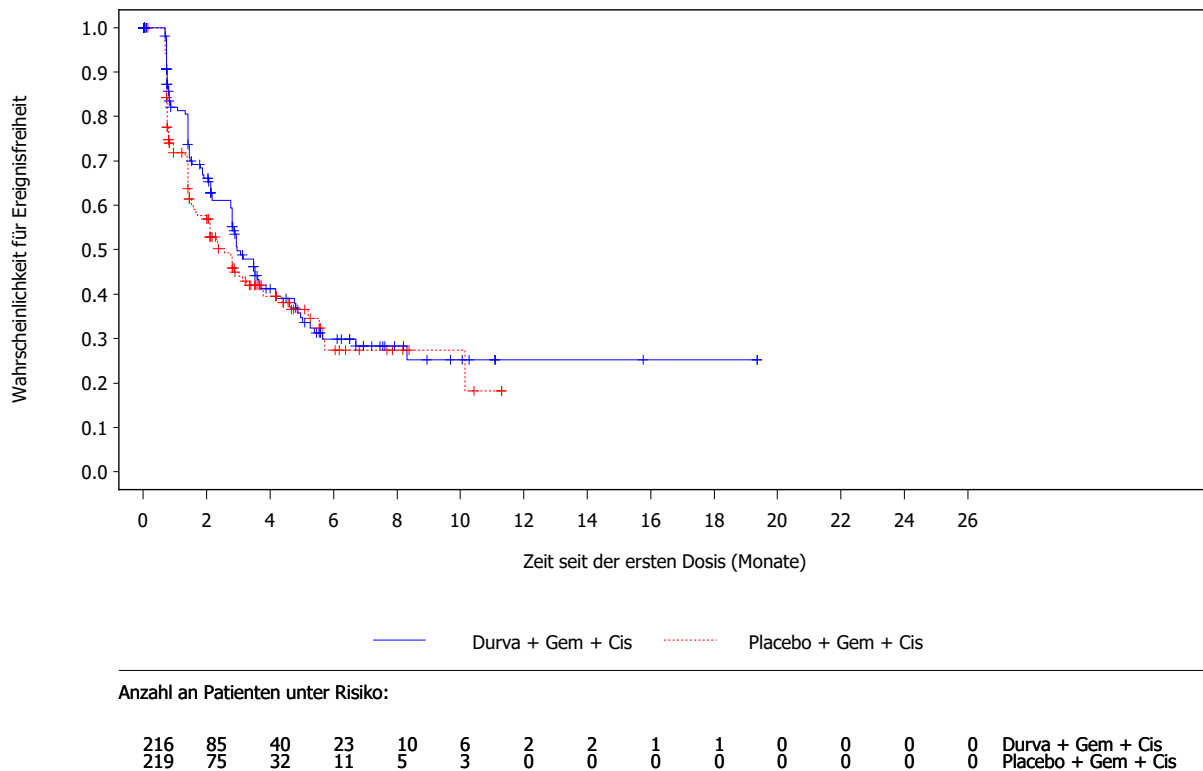


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Funktion des EORTC QLQ-C30 nach ECOG-PS 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.2.5.4

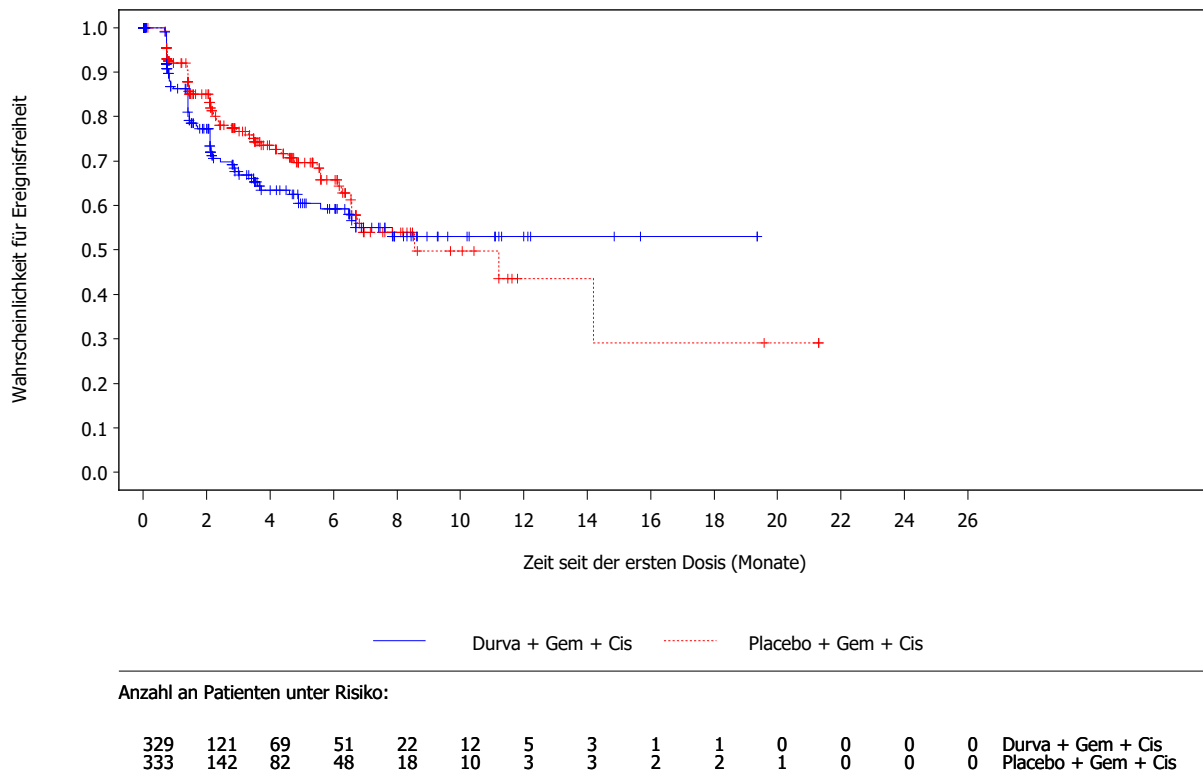


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-BIL21 nach Krankheitsstatus initial nicht resezierbar aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.1

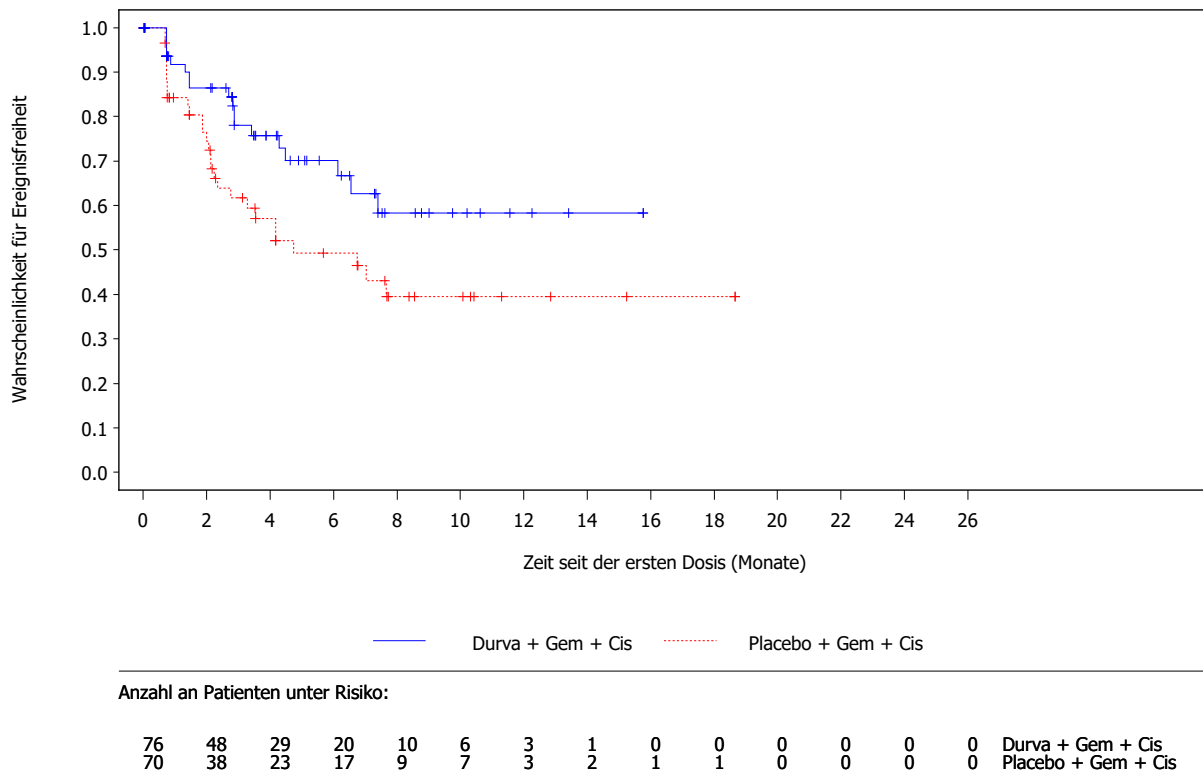


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Schmerz des EORTC QLQ-BIL21 nach Krankheitsstatus Rezidivkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.2

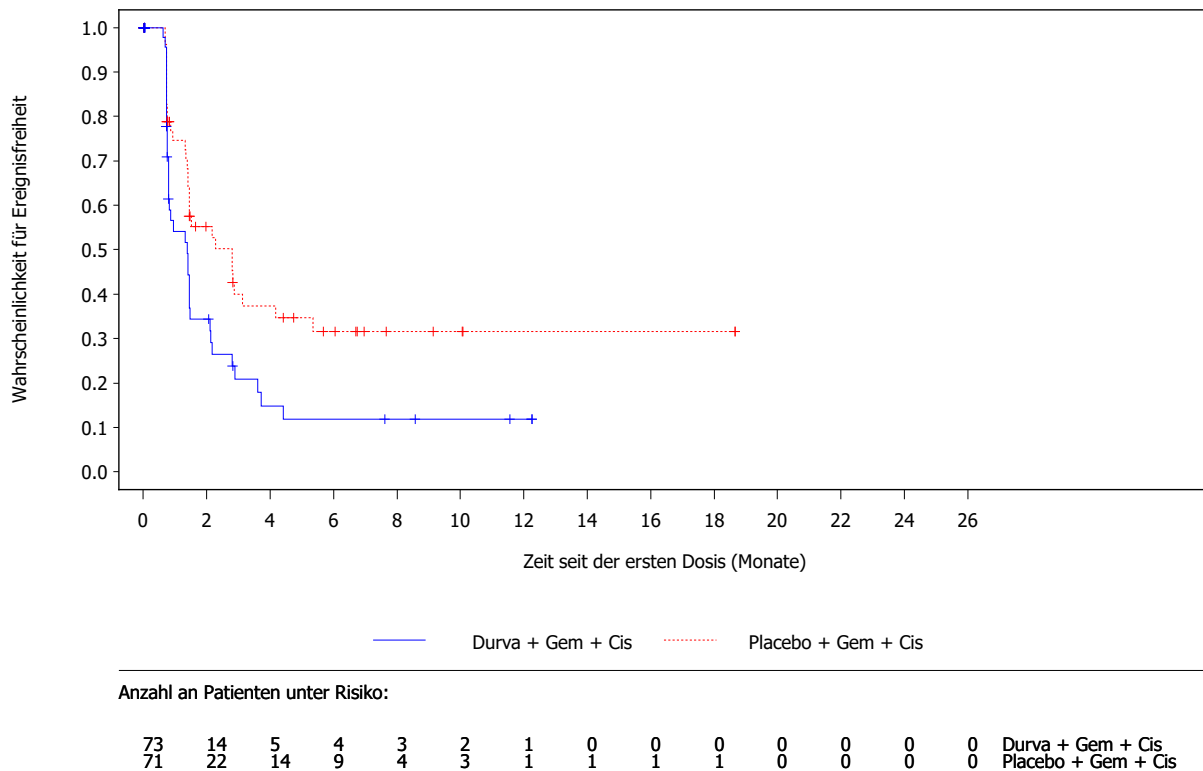


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 nach primärer Tumorlokalisierung eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.3

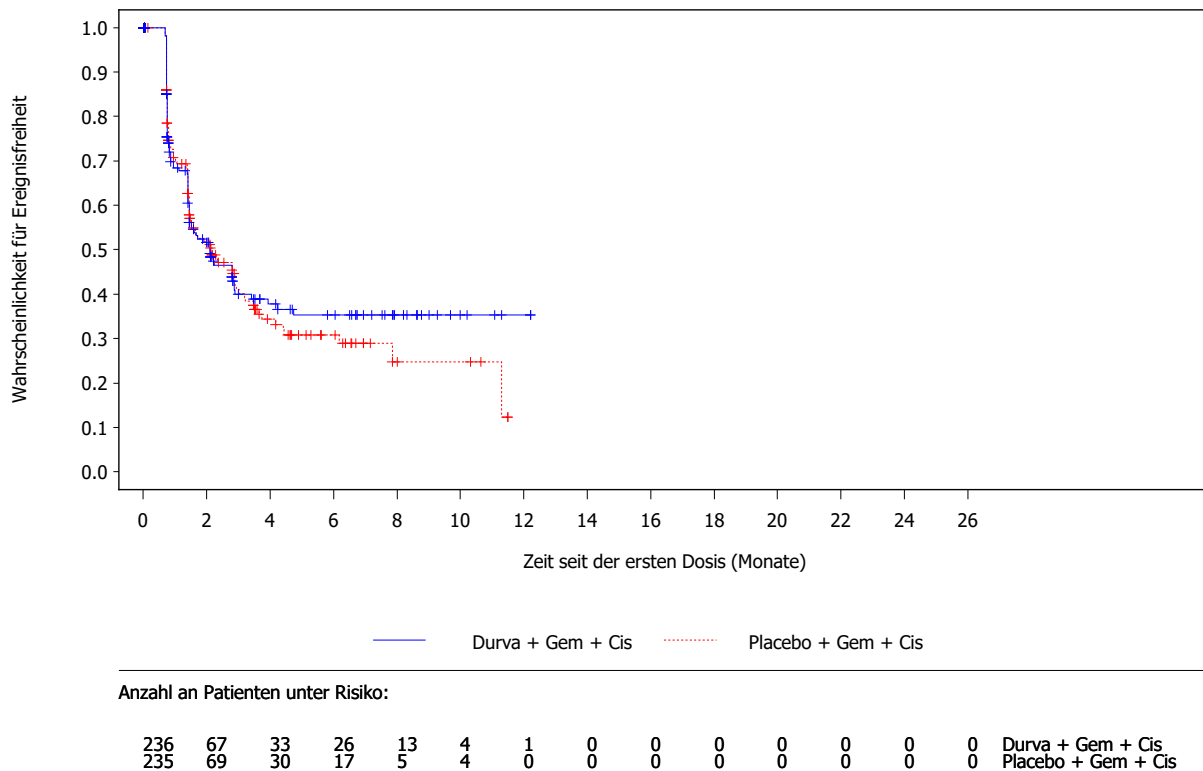


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 nach primärer Tumorlokalisierung iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.4

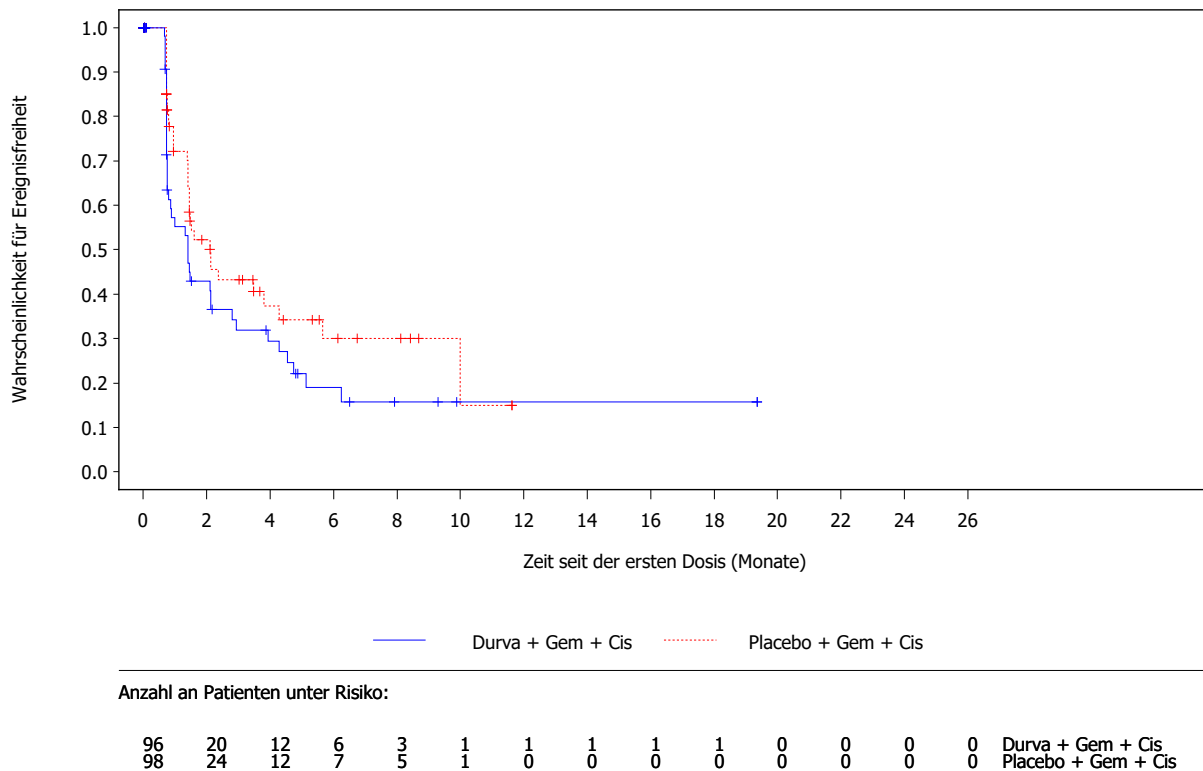


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 nach primärer Tumorlokalisation Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, FAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 11.08.2021 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 2.3.5.5

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT**4.3.1.3.2.5.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
PD-L1-Expression (p=0,0189)							
Hoch (≥ 1 %)	239	29 (12,1)	NE [NE; NE]	249	39 (15,7)	NE [NE; NE]	0,71 [0,44; 1,15]; 0,1672
Niedrig (< 1 %)	118	23 (19,5)	NE [NE; NE]	117	12 (10,3)	NE [NE; NE]	1,93 [0,98; 4,01]; 0,0578
Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Zeit bis zum ersten UE oder zensiert, falls kein UE bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/ Placebo aufgetreten ist. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis vor der ersten Dosis, die zu einer Verschlechterung des Zustands führte, sowie bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis einschließlich des Beginns einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95.-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.4.3.1							

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Weder für Patient:innen mit einer hohen (≥ 1 %) noch einer niedrigen (< 1 %) PD-L1-Expression ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte

vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich auch ansonsten keine Effektmodifikationen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

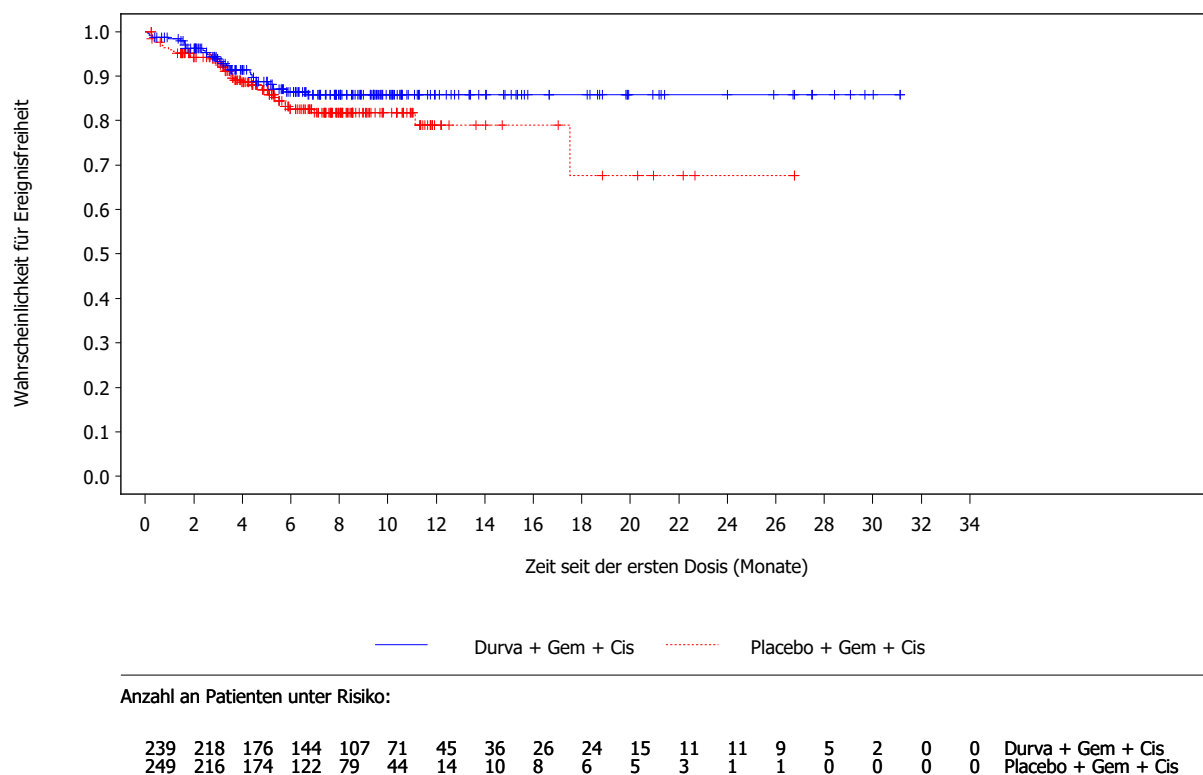


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach PD-L1-Expression hoch ($\geq 1\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.3.1

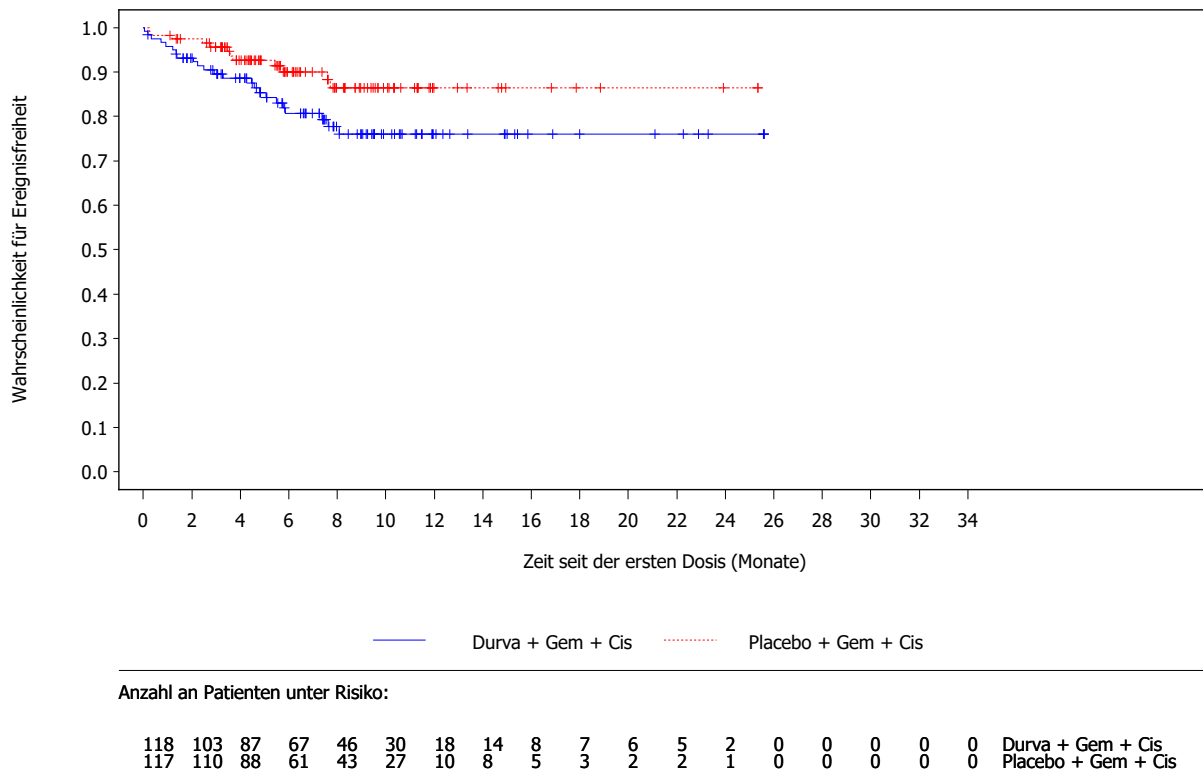


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach PD-L1-Expression niedrig (< 1 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.3.2

4.3.1.3.2.5.2 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95-%-KI]	HR [95-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse							
Stadium der Erkrankung (p=0,0183)							
Lokal fortgeschritten	55	11 (20,0)	NE [NE; NE]	73	24 (32,9)	NE [NE; NE]	0,49 [0,23; 0,98]; 0,0450
Metastasiert	347	92 (26,5)	NE [NE; NE]	330	70 (21,2)	NE [NE; NE]	1,22 [0,90; 1,68]; 0,2010
<p>Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Zeit bis zum ersten UE oder zensiert, falls kein UE bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/ Placebo aufgetreten ist. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis vor der ersten Dosis, die zu einer Verschlechterung des Zustands führte, sowie bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis einschließlich des Beginns einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95-%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.4.5.1</p>							

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

In der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem BTC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,23; 0,98]; p=0,0450). Bei Patient:innen mit metastasiertem BTC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,22 [0,90; 1,68]; p=0,2010). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich auch ansonsten keine Effektmodifikationen.

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von speziellem Interesse zeigten sich keine Effektmodifikationen.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

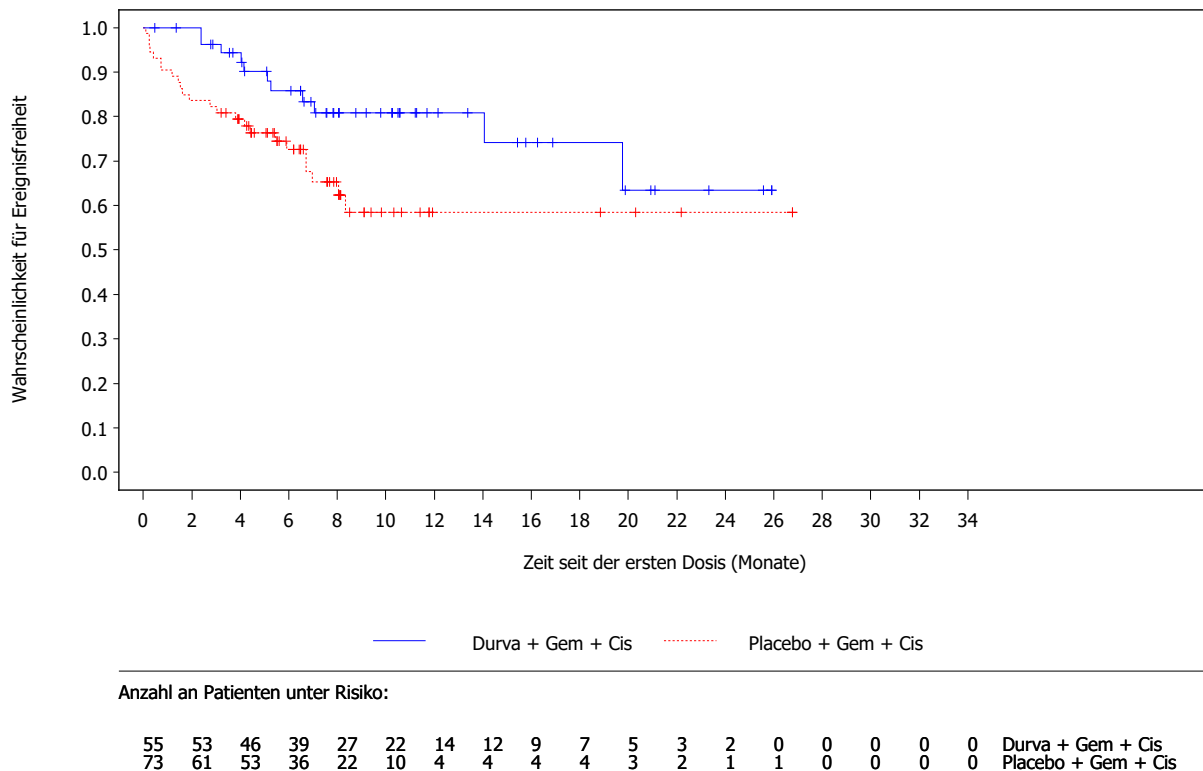


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.1

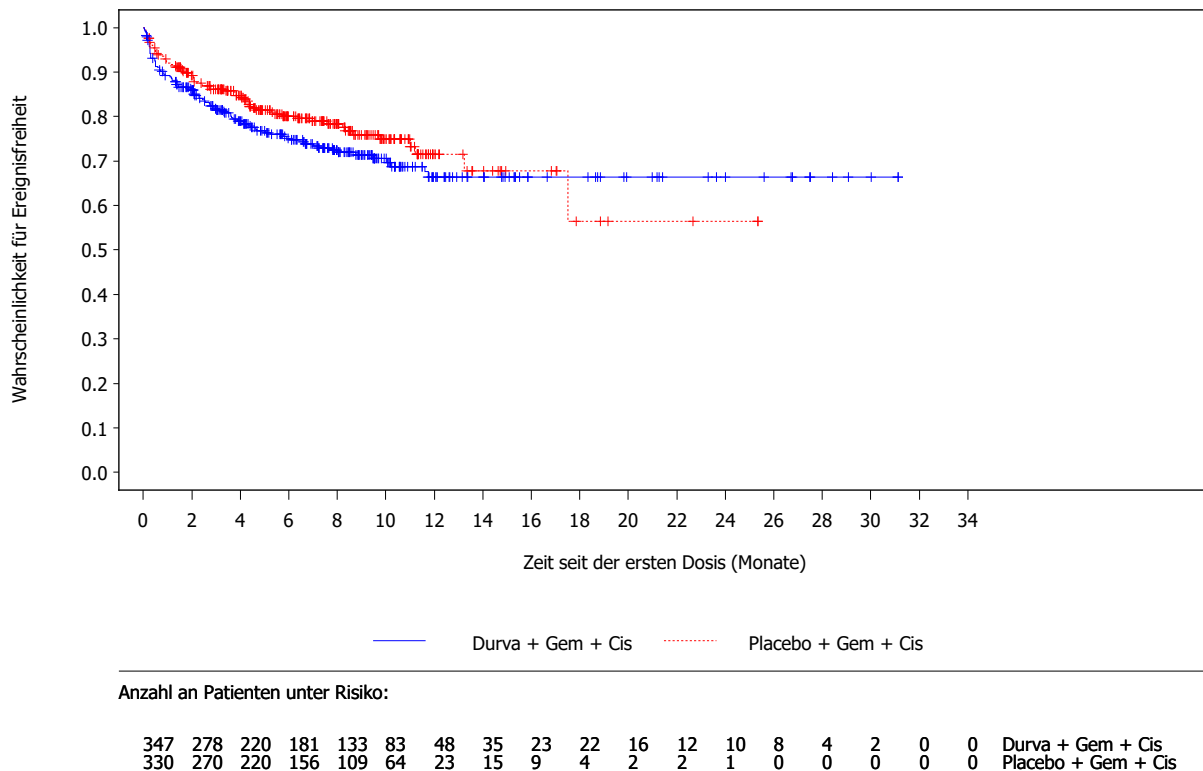


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.2

4.3.1.3.2.5.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-54: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PT: Bilirubin im Blut erhöht							
Alter (p=0,0185)							
< 65	219	7 (3,2)	NE [NE; NE]	229	24 (10,5)	NE [NE; NE]	0,26 [0,10; 0,57]; 0,0006
≥ 65	183	11 (6,0)	NE [NE; NE]	174	9 (5,2)	NE [NE; NE]	1,08 [0,45; 2,69]; 0,8586
Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Zeit bis zum ersten UE oder zensiert, falls kein UE bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/ Placebo aufgetreten ist. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis vor der ersten Dosis, die zu einer Verschlechterung des Zustands führte, sowie bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis einschließlich des Beginns einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.4.1.8							

Bei den häufigen unerwünschten Ereignissen ergab sich in Hinblick auf PT: Bilirubin im Blut erhöht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis bei Patient:innen mit Alter < 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,26 [0,10; 0,57]; p=0,0006). Bei Patient:innen mit Alter ≥ 65 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,08 [0,45; 2,69]; p=0,8586). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

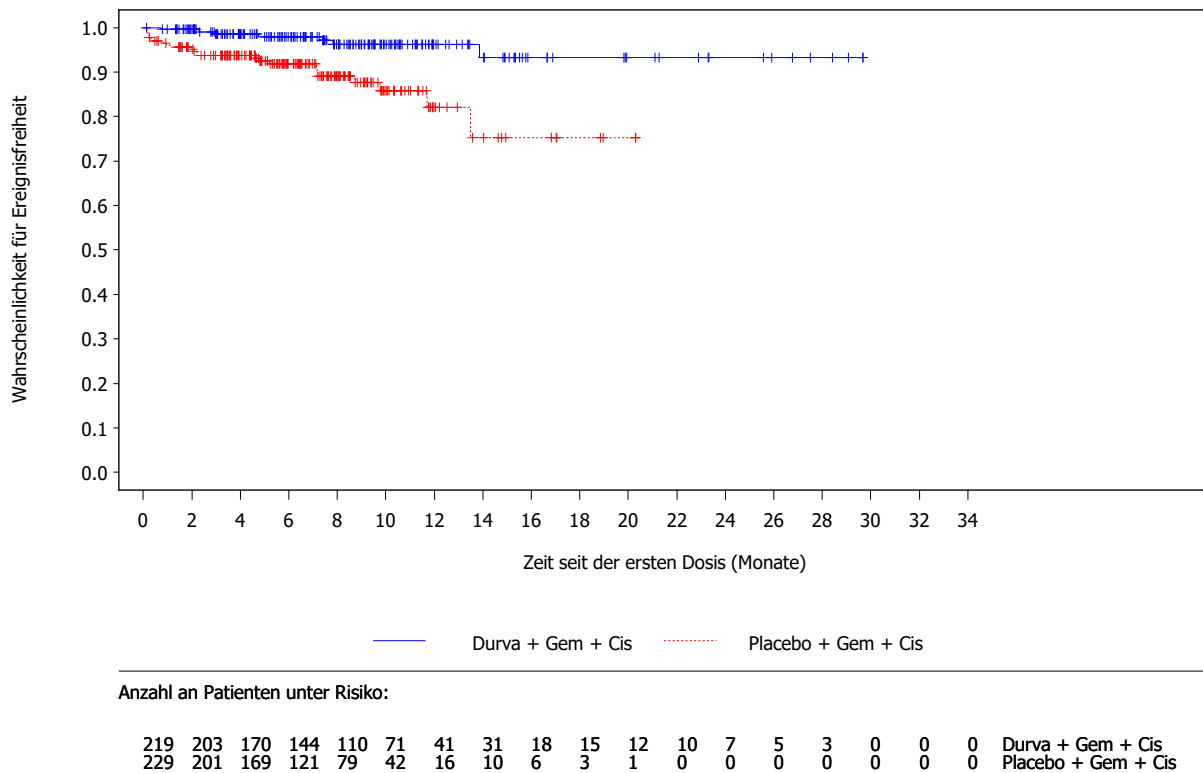


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PT: Bilirubin im Blut erhöht) nach Alter < 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.1.1

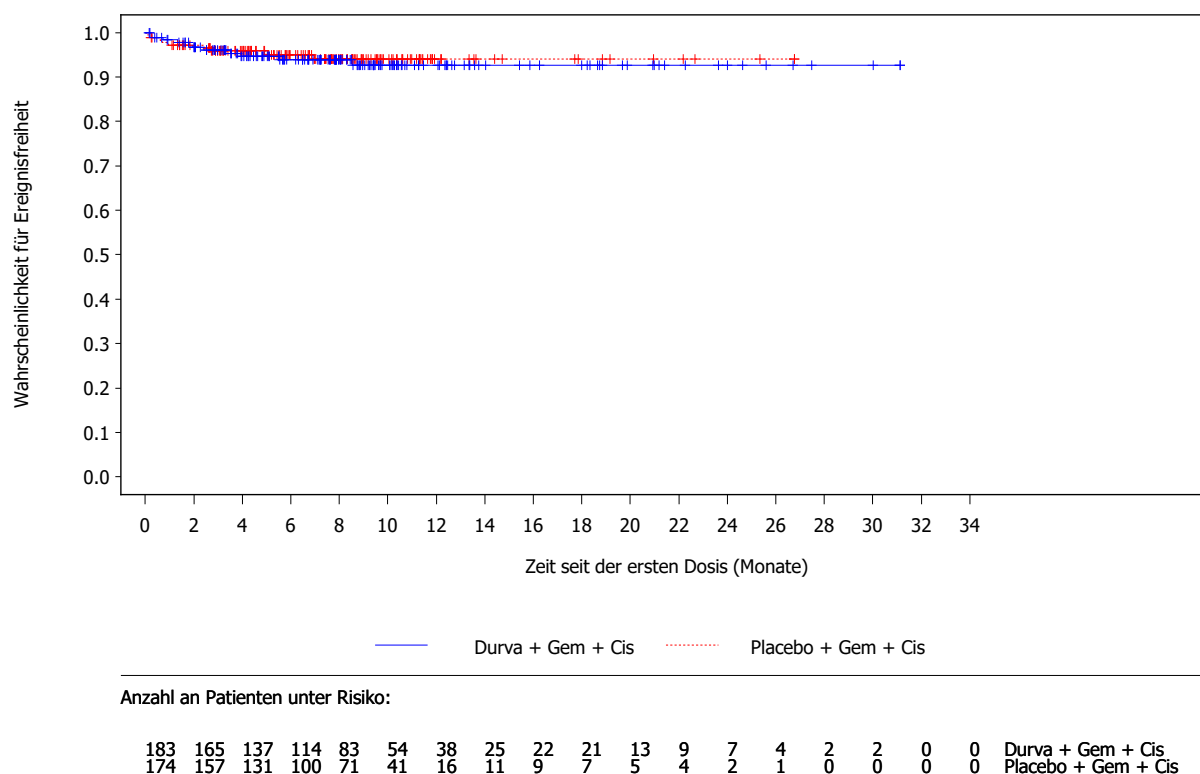


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (PT: Bilirubin im Blut erhöht) nach Alter ≥ 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.1.2

4.3.1.3.2.5.4 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.5.5 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.5.6 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: Diarrhö/Kolitis							
Region (p=0,0092)							
Asien	241	35 (14,5)	NE [NE; NE]	257	20 (7,8)	NE [NE; NE]	1,82 [1,06; 3,21]; 0,0292
Rest der Welt	161	30 (18,6)	NE [NE; NE]	146	37 (25,3)	NE [NE; NE]	0,70 [0,43; 1,13]; 0,1421
Ethnie (p=0,0211)							
Asiatisch	248	36 (14,5)	NE [NE; NE]	262	22 (8,4)	NE [NE; NE]	1,68 [0,998; 2,90]; 0,0511
Nicht-Asiatisch	154	29 (18,8)	NE [NE; NE]	141	35 (24,8)	NE [NE; NE]	0,72 [0,44; 1,18]; 0,1968
GT: Hyperthyreose							
Primäre Tumorlokalisation							
eCCA	73	1 (1,4)	NE [NE; NE]	71	3 (4,2)	NE [NE; NE]	0,26 [0,01; 2,04]; 0,2069
iCCA	234	17 (7,3)	NE [NE; NE]	235	9 (3,8)	NE [NE; NE]	1,77 [0,81; 4,16]; 0,1577
Gallenblasenkarzinom	95	11 (11,6)	NE [NE; NE]	97	2 (2,1)	NE [NE; NE]	5,50 [1,48; 35,56]; 0,0088
GT: Dermatitis/Hautausschlag							
Krankheitsstatus (p=0,0263)							
Initial nicht resezierbar	326	70 (21,5)	NE [NE; NE]	333	38 (11,4)	NE [NE; NE]	1,90 [1,29; 2,84]; 0,0011
Rezidiv-erkrankung	76	11 (14,5)	NE [NE; NE]	70	13 (18,6)	NE [NE; NE]	0,69 [0,30; 1,54]; 0,3599
GT: hepatische UEs (SMQ)							
Alter (p=0,0144)							
< 65	219	78 (35,6)	23,0 [15,7; NE]	229	91 (39,7)	17,5 [8,7; NE]	0,80 [0,59; 1,08]; 0,1429
≥ 65	183	60 (32,8)	NE [NE; NE]	174	39 (22,4)	NE [NE; NE]	1,49 [0,999; 2,25]; 0,0508

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
PD-L1-Expression (p=0,0210)							
Hoch (≥ 1 %)	239	81 (33,9)	NE [NE; NE]	249	87 (34,9)	NE [NE; NE]	0,88 [0,65; 1,19]; 0,3941
Niedrig (< 1 %)	118	45 (38,1)	23,0 [7,3; NE]	117	28 (23,9)	NE [NE; NE]	1,68 [1,06; 2,73]; 0,0279
GT: biliäre UEs (SMQ)							
Geschlecht (p=0,0437)							
Männlich	199	46 (23,1)	NE [NE; NE]	207	58 (28,0)	NE [NE; NE]	0,73 [0,49; 1,07]; 0,1055
Weiblich	203	60 (29,6)	NE [NE; NE]	196	43 (21,9)	NE [NE; NE]	1,28 [0,86; 1,90]; 0,2198
Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Zeit bis zum ersten UE oder zensiert, falls kein UE bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/Placebo aufgetreten ist. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis vor der ersten Dosis, die zu einer Verschlechterung des Zustands führte, sowie bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis einschließlich des Beginns einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.4.5.11, Tabelle 3.4.5.21, Tabelle 3.4.5.32, Tabelle 3.4.5.62 und Tabelle 3.4.5.103							

Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) ergab sich für Patient:innen aus Asien bezüglich der Kategorie Diarrhö/Kolitis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,82 [1,06; 3,21]; p=0,0292). Für Patient:innen aus dem Rest der Welt zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,70 [0,43; 1,13]; p=0,1421). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Sowohl für Patient:innen mit nicht-asiatischer als auch mit asiatischer Ethnie zeigte sich in der Kategorie Diarrhö/Kolitis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,68 [0,998; 2,90]; p=0,0511 bzw. 0,72 [0,44; 1,18]; p=0,1968). Somit liegt keine Effektmodifikation vor.

Bei den UESI in der Kategorie Dermatitis/Hautausschlag zeigte sich für Patient:innen mit Krankheitsstatus initial nicht resezierbar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,90 [1,29; 2,84]; p=0,0011). Für Patient:innen mit Krankheitsstatus Rezidivkrankung war hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,69 [0,30; 1,54]; p=0,3599). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

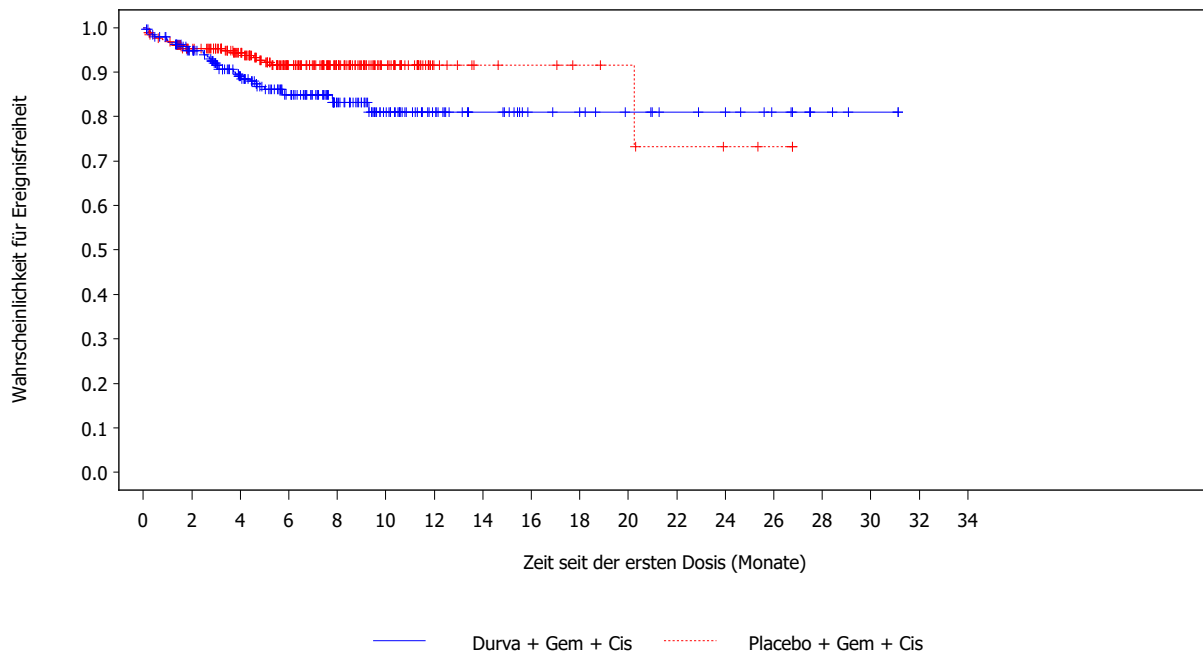
Bei den UESI in der Kategorie Hyperthyreose zeigte sich für Patient:innen mit Gallenblasenkarzinom ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 5,50 [1,48; 35,56]; p=0,0088), während für Patient:innen mit eCCA (HR [95%-KI]: 0,26 [0,01; 2,04]; p=0,2069) und iCCA (HR [95%-KI]: 1,77 [0,81; 4,16]; p=0,1577) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt wurde. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Weder für Patient:innen über noch unter 65 Jahren ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den UESI in der Kategorie hepatische UEs (SMQ) (HR [95%-KI]: 0,80 [0,59; 1,08]; p=0,1429 bzw. 1,49 [0,999; 2,25]; p=0,0508). Somit liegt keine Effektmodifikation vor.

Für Patient:innen mit niedriger PD-L1-Expression (< 1 %) zeigte sich in dieser Kategorie (hepatische UEs [SMQ]) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,68 [1,06; 2,73]; p=0,0279). Dahingegen ergab sich für Patient:innen mit hoher PD-L1-Expression (\geq 1 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,88 [0,65; 1,19]; p=0,3941). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In Hinblick auf UESI in der Kategorie biliäre UEs (SMQ) war weder für männliche noch weibliche Patient:innen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR [95%-KI]: 0,73 [0,49; 1,07]; p=0,1055 bzw. 1,28 [0,86; 1,90]; p=0,2198). Somit liegt keine Effektmodifikation vor.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.



Anzahl an Patienten unter Risiko:

241	210	165	130	91	62	39	28	20	19	15	12	11	7	3	1	0	0	0	Durva + Gem + Cis
257	224	187	128	88	50	14	9	8	6	5	3	2	1	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Region Asien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.1

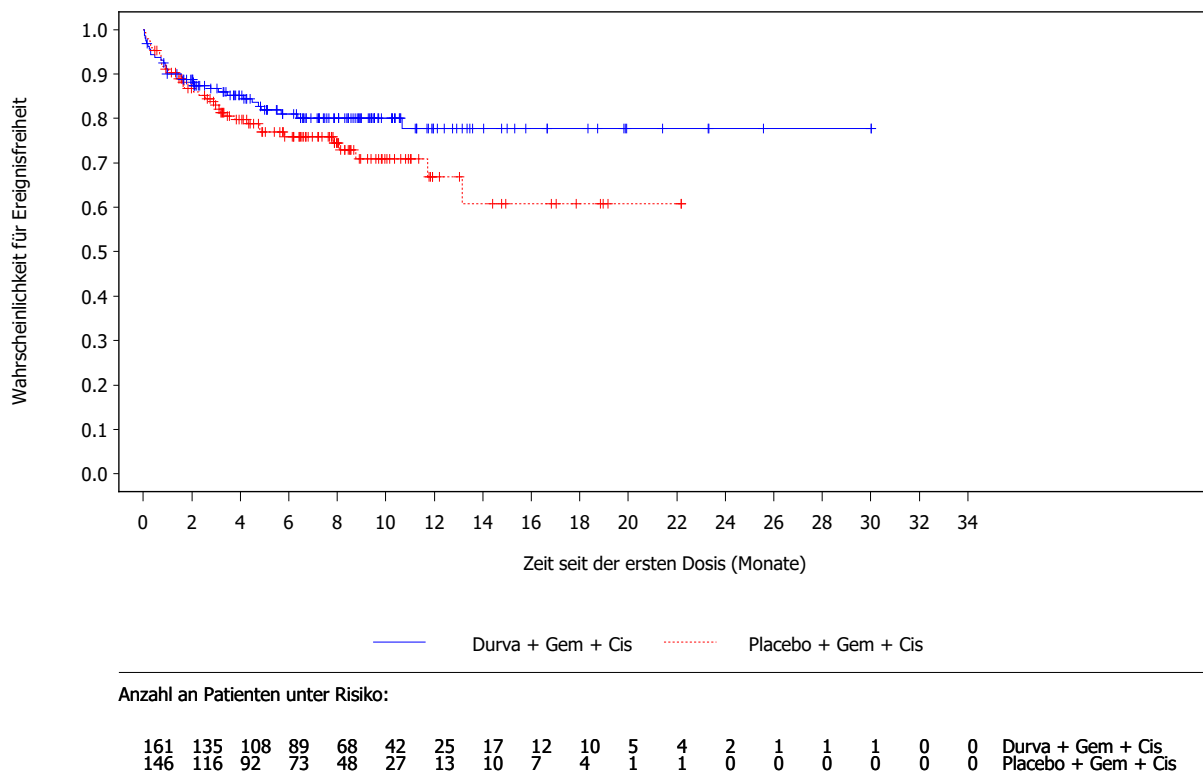
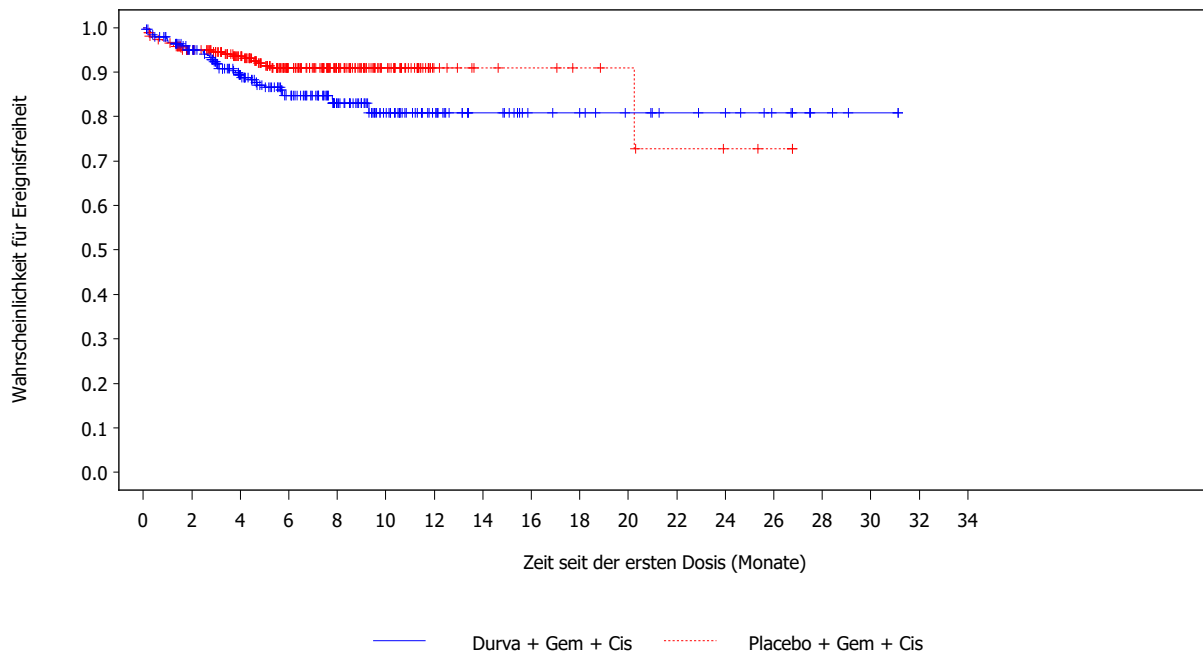


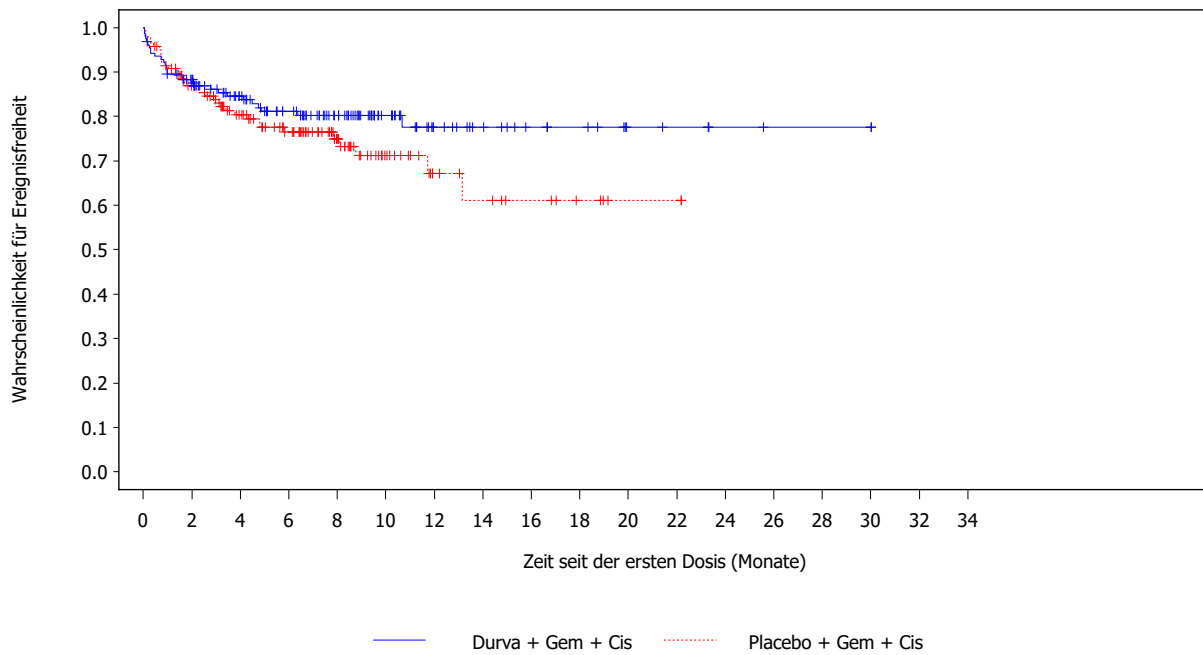
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Region Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.2



Anzahl an Patienten unter Risiko:

248	216	170	134	94	64	41	28	20	19	15	12	11	7	3	1	0	0	0	Durva + Gem + Cis
262	228	190	130	90	52	14	9	8	6	5	3	2	1	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Ethnie Asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.3



Anzahl an Patienten unter Risiko:

154	129	103	85	65	40	23	17	12	10	5	4	2	1	1	1	0	0	0	Durva + Gem + Cis
141	112	89	71	46	25	13	10	7	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie (GT: Diarrhö/Kolitis) nach Ethnie Nicht-Asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.4

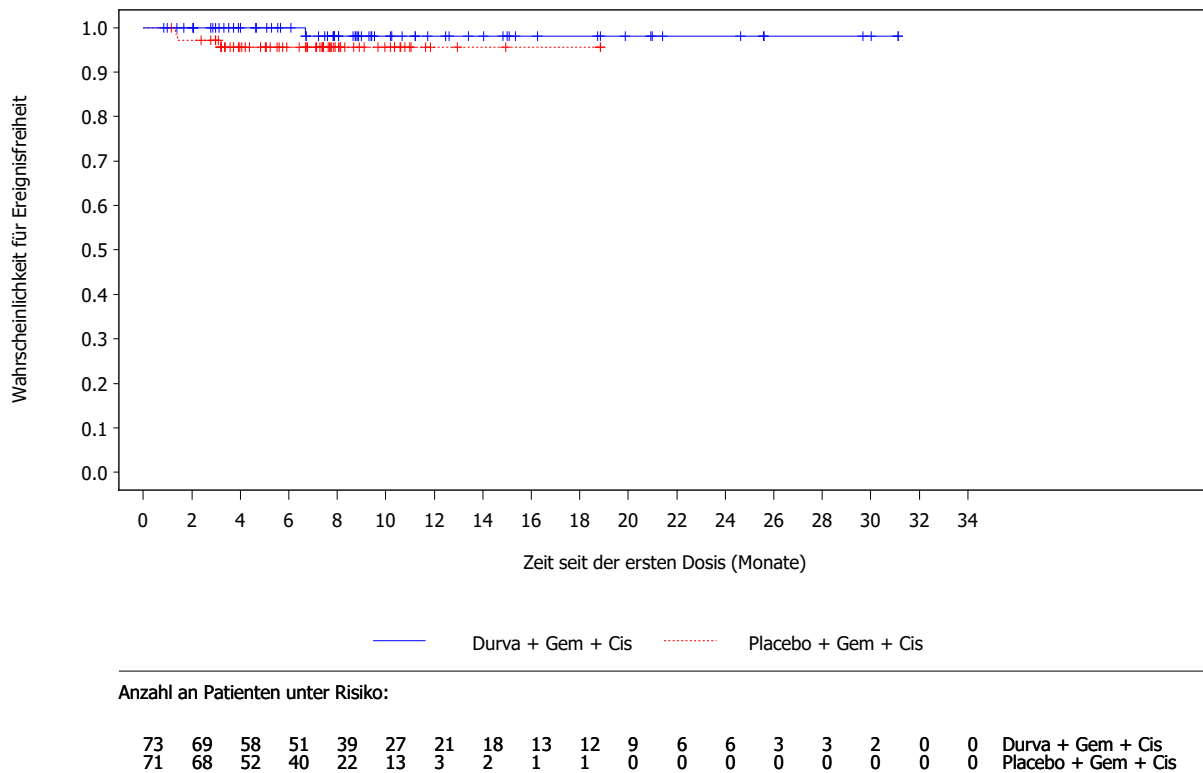


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Hyperthyreose) nach primärer Tumorlokalisierung eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.9

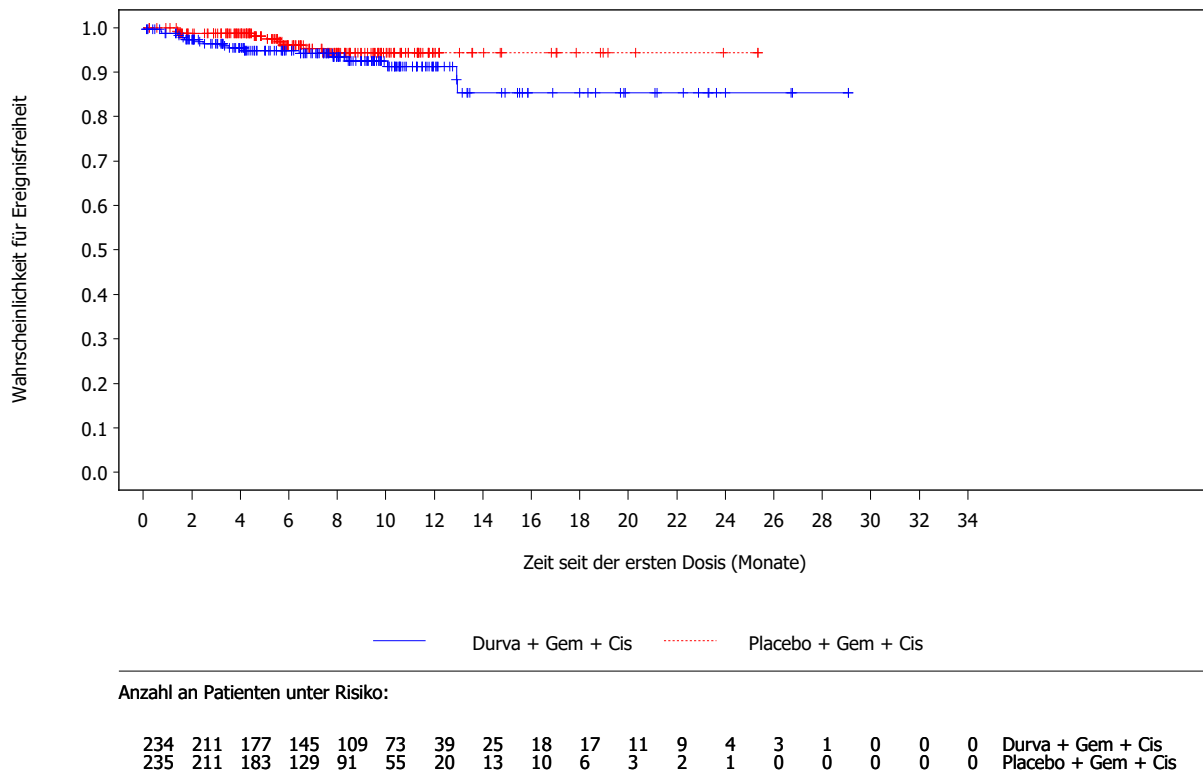


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Hyperthyreose) nach primärer Tumorlokalisation iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.10

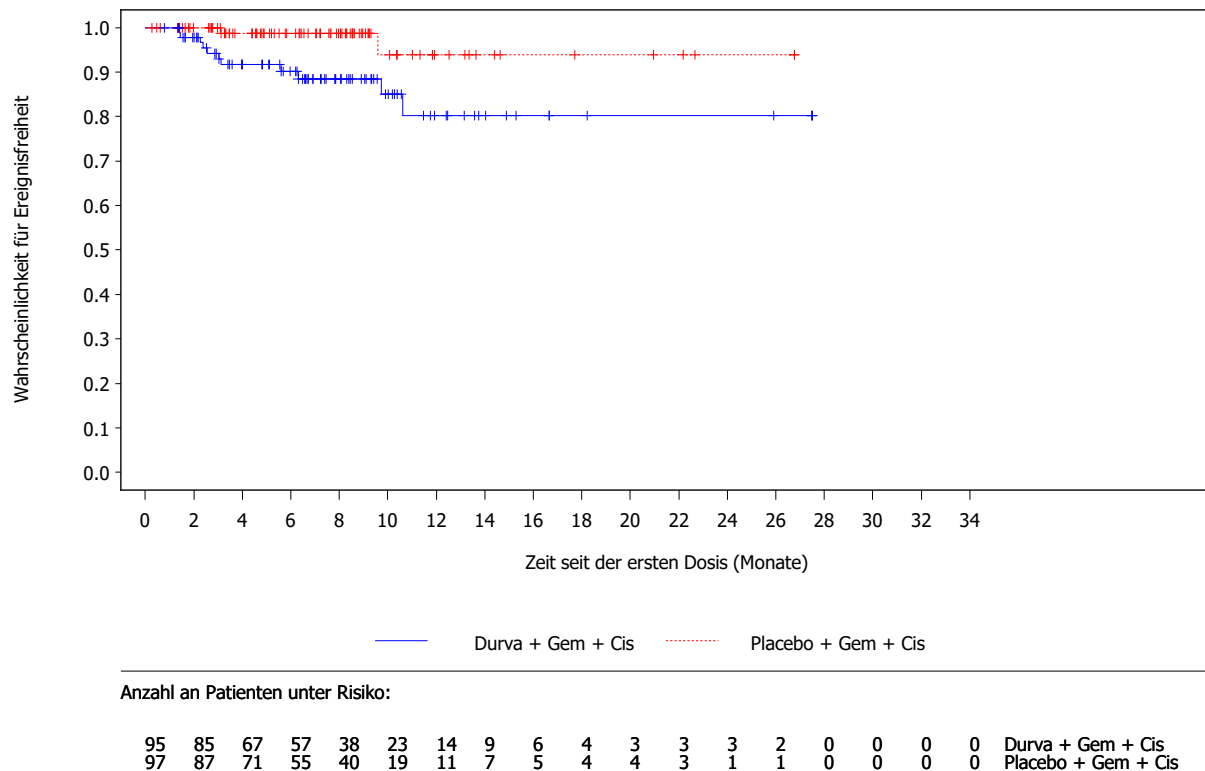
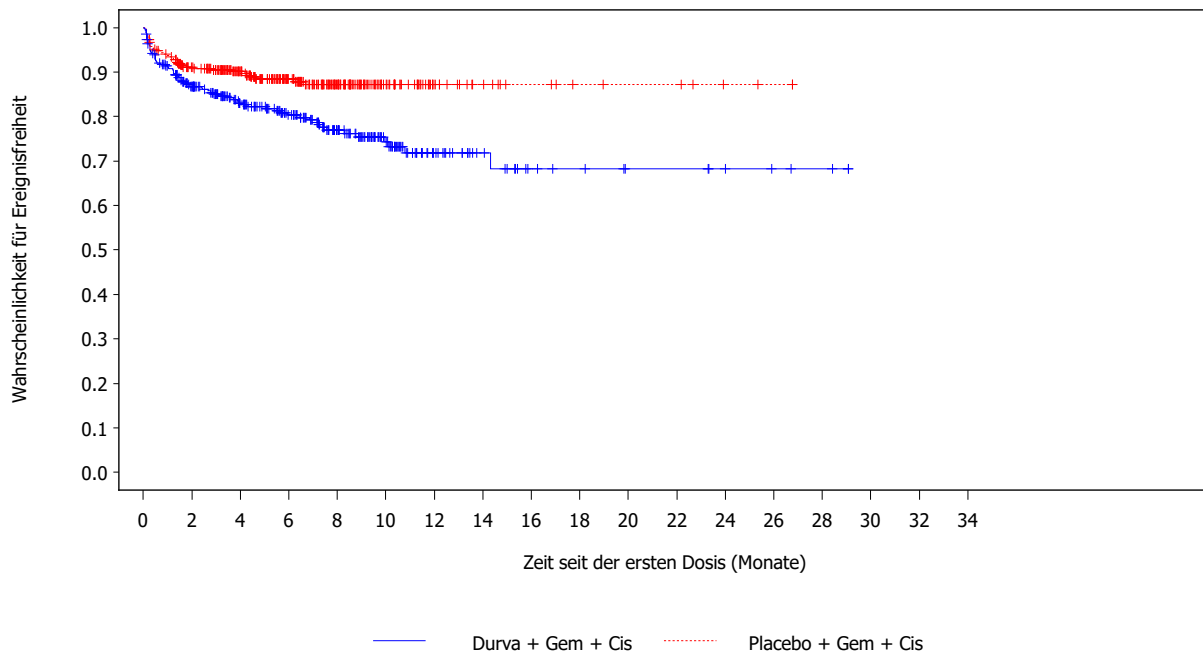


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie (GT: Hyperthyreose) nach primärer Tumorlokalisation Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.11



Anzahl an Patienten unter Risiko:

326	257	202	162	112	70	35	21	12	10	7	7	5	3	2	0	0	0	0	Durva + Gem + Cis
333	275	224	159	103	53	23	14	9	6	5	5	2	1	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Dermatitis/ Hautausschlag) nach Krankheitsstatus initial nicht resezierbar aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.15

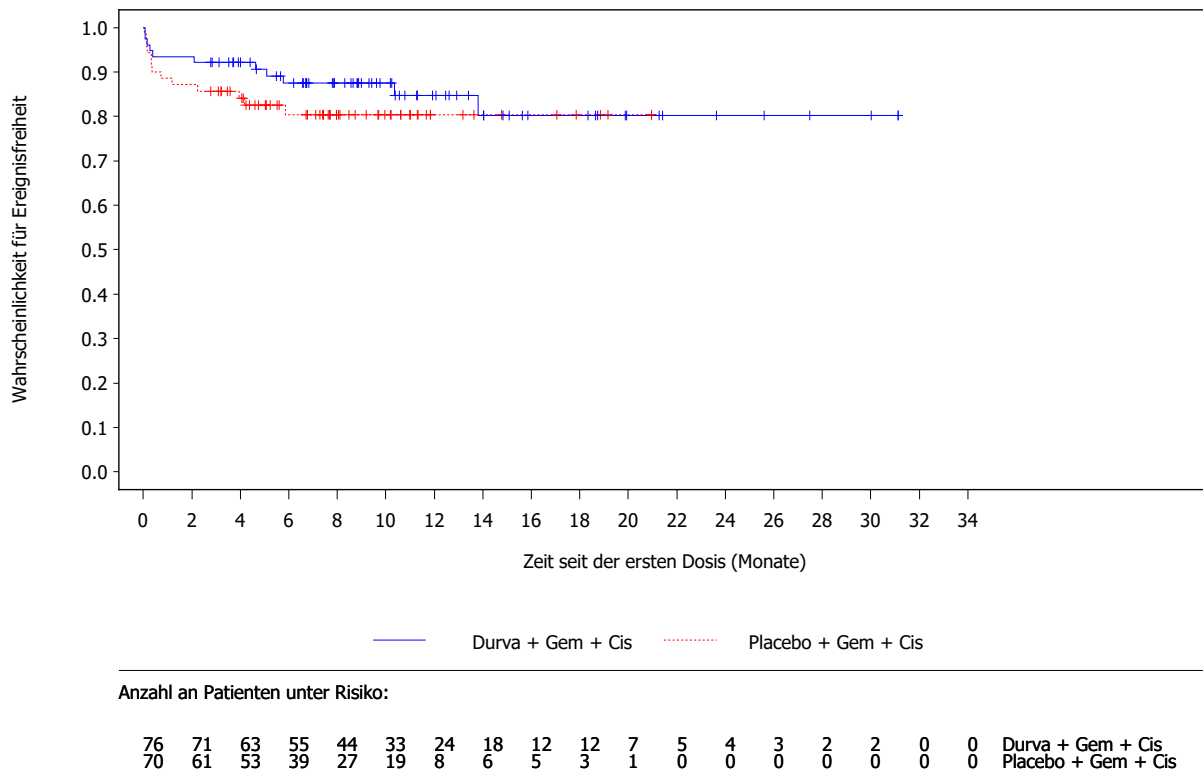
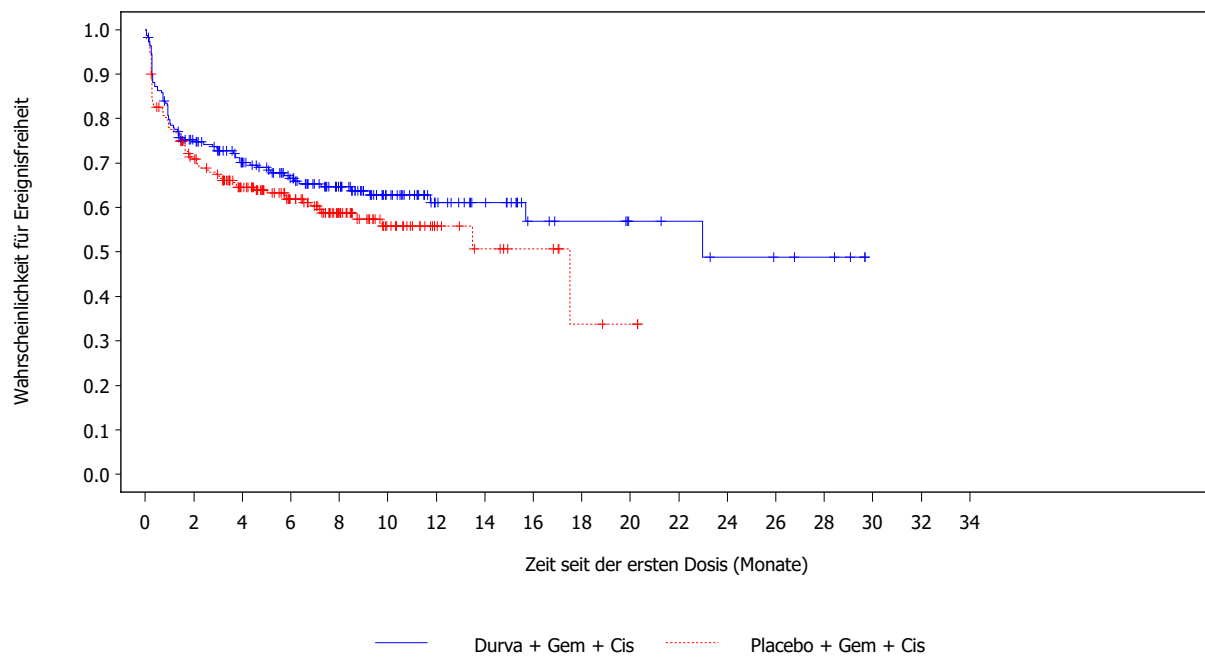


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: Dermatitis/ Hautausschlag) nach Krankheitsstatus Rezidivkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.16

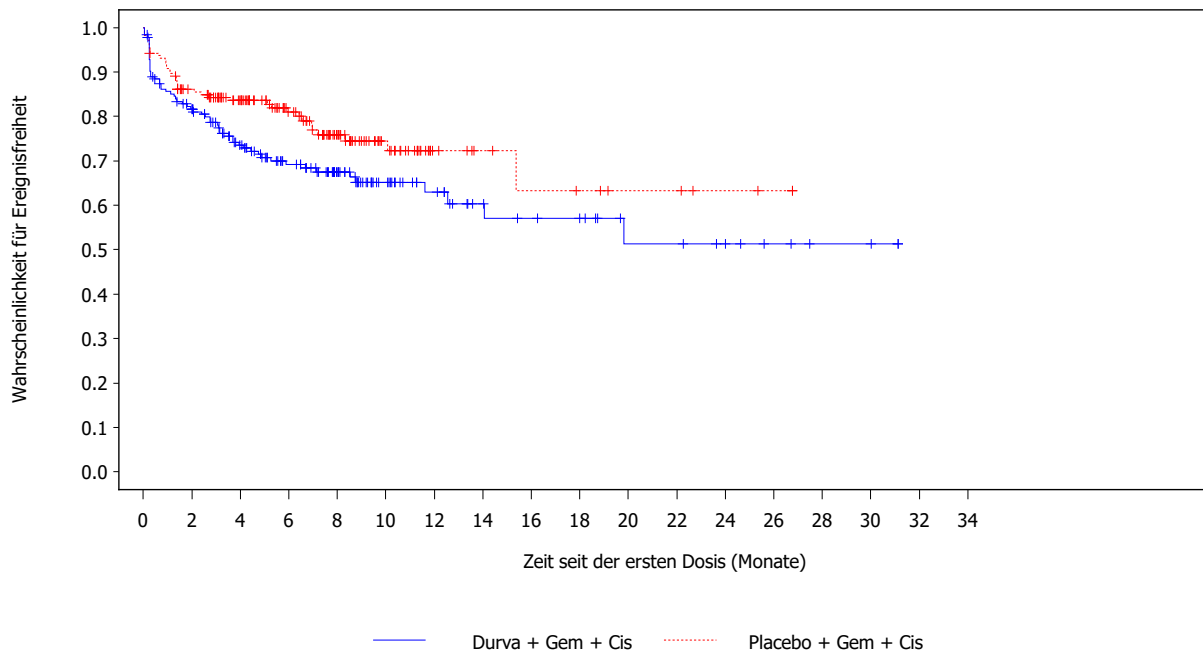


Anzahl an Patienten unter Risiko:

219	156	130	108	83	52	31	23	13	11	8	7	5	4	3	0	0	0	0	0	Durva + Gem + Cis
229	152	118	86	57	30	14	9	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Alter < 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.17



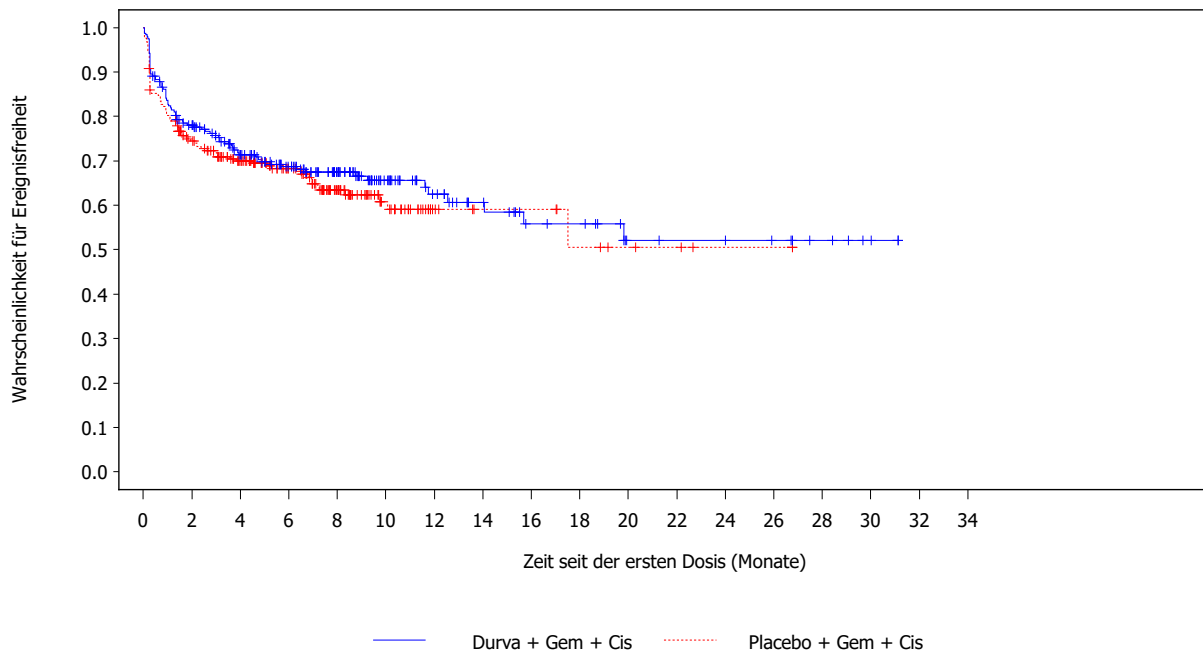
Anzahl an Patienten unter Risiko:

183	142	110	88	63	40	28	19	16	15	9	9	7	4	2	2	0	0	0	0	Durva + Gem + Cis
174	141	115	86	58	34	13	9	7	6	4	4	2	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Alter ≥ 65 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt:

14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.18



Anzahl an Patienten unter Risiko:

239	178	143	118	90	56	38	28	20	19	11	10	10	8	5	2	0	0	0	Durva + Gem + Cis
249	173	140	107	68	35	13	9	9	6	4	3	1	1	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach PD-L1-Expression hoch ($\geq 1\%$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte]) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.19

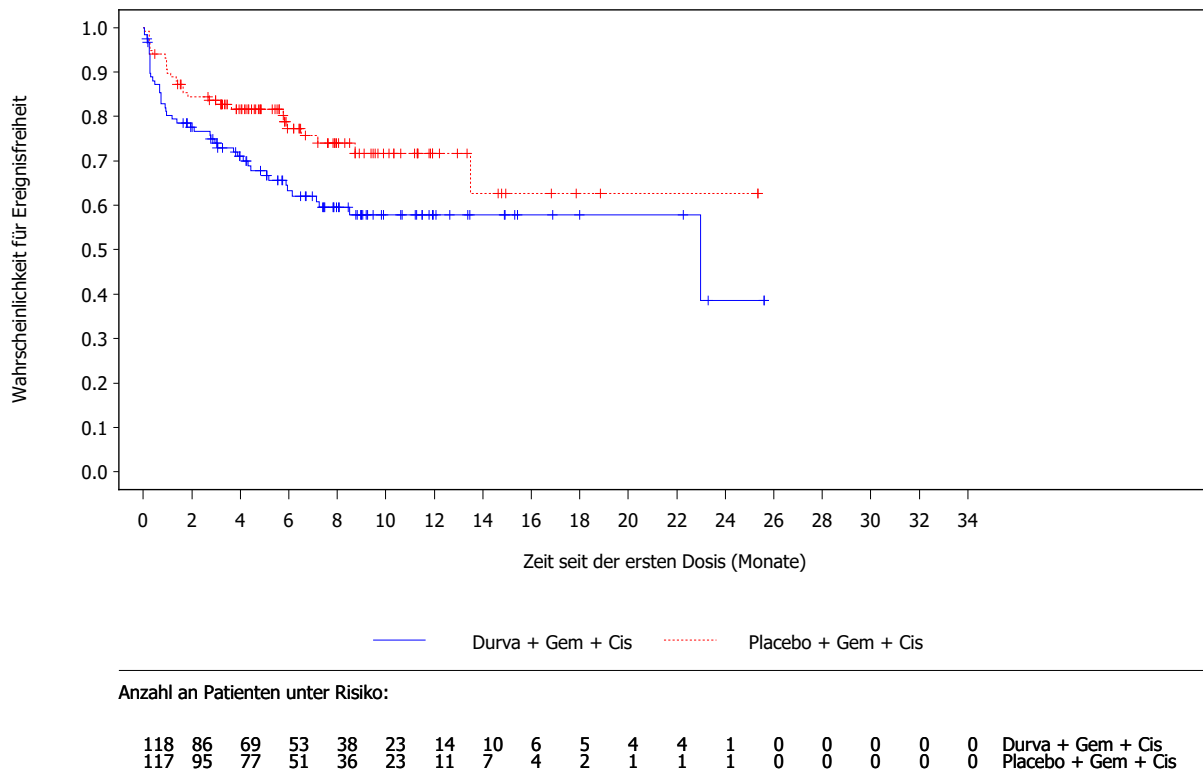
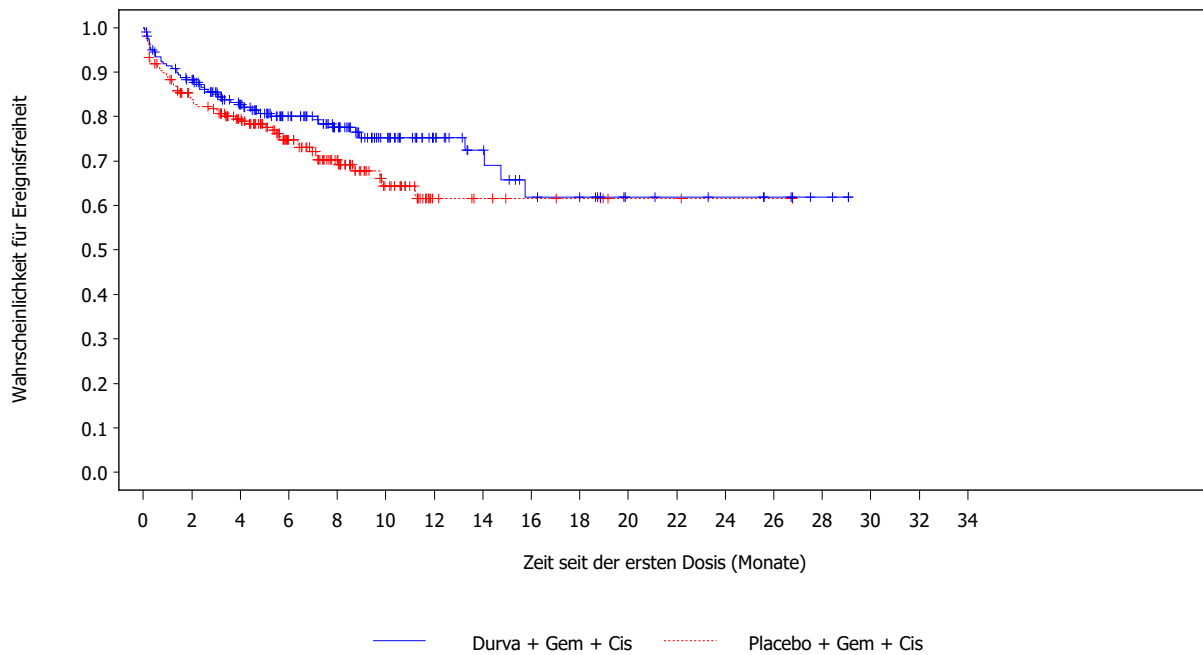


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach PD-L1-Expression niedrig (< 1 %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.20



Anzahl an Patienten unter Risiko:

199	169	136	108	81	53	32	23	16	15	9	8	7	5	2	0	0	0	0	0	Durva + Gem + Cis
207	160	133	91	63	34	11	8	6	5	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Geschlecht männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.31

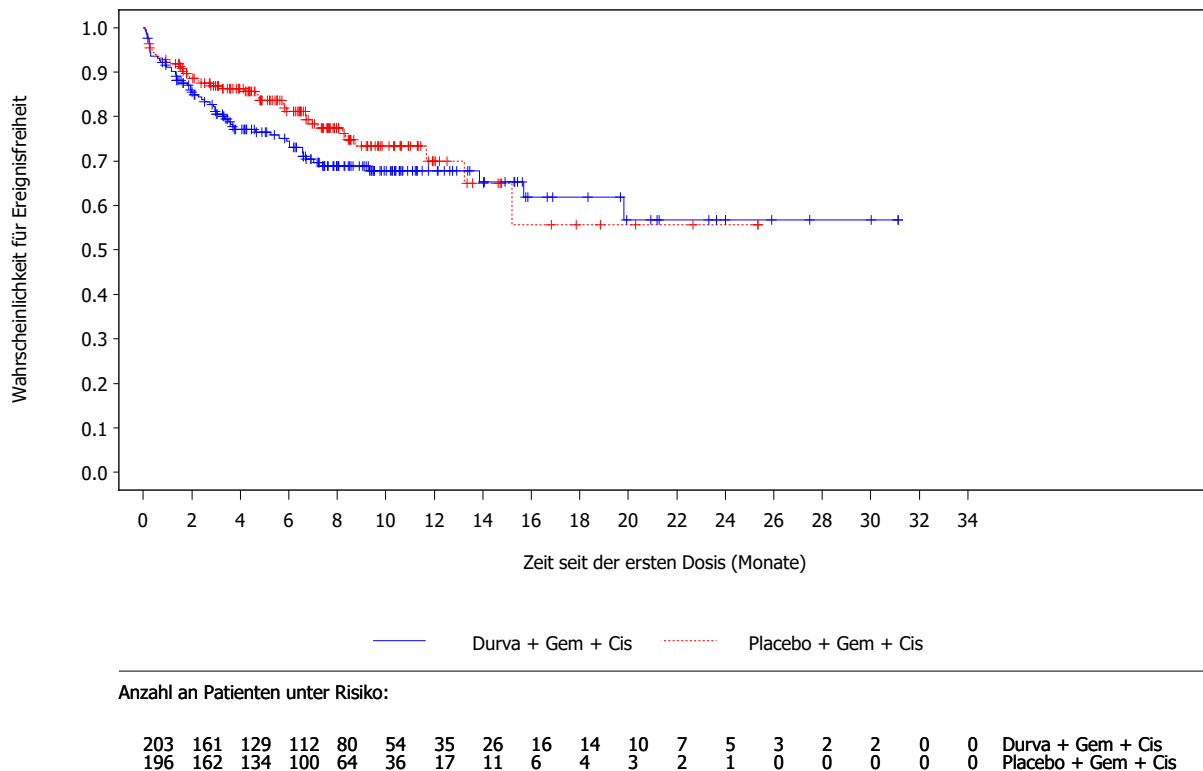


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven für häufige unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Geschlecht weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.5.32

4.3.1.3.2.5.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: biliäre UEs (SMQ)							
Stadium der Erkrankung (p=0,0218)							
Lokal fortgeschritten	55	5 (9,1)	NE [NE; NE]	73	15 (20,5)	NE [NE; NE]	0,34 [0,11; 0,88]; 0,0257
Metastasiert	347	50 (14,4)	NE [NE; NE]	330	39 (11,8)	NE [NE; NE]	1,14 [0,75; 1,75]; 0,5308
Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Zeit bis zum ersten UE oder zensiert, falls kein UE bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/ Placebo aufgetreten ist. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis vor der ersten Dosis, die zu einer Verschlechterung des Zustands führte, sowie bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis einschließlich des Beginns einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.4.7.48							

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) ergab sich in der Kategorie biliäre UEs (SMQ) für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem BTC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis bei Patienten (HR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 0,88]; p=0,0257). Bei Patient:innen mit metastasiertem BTC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,14 [0,75; 1,75]; p=0,5308). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

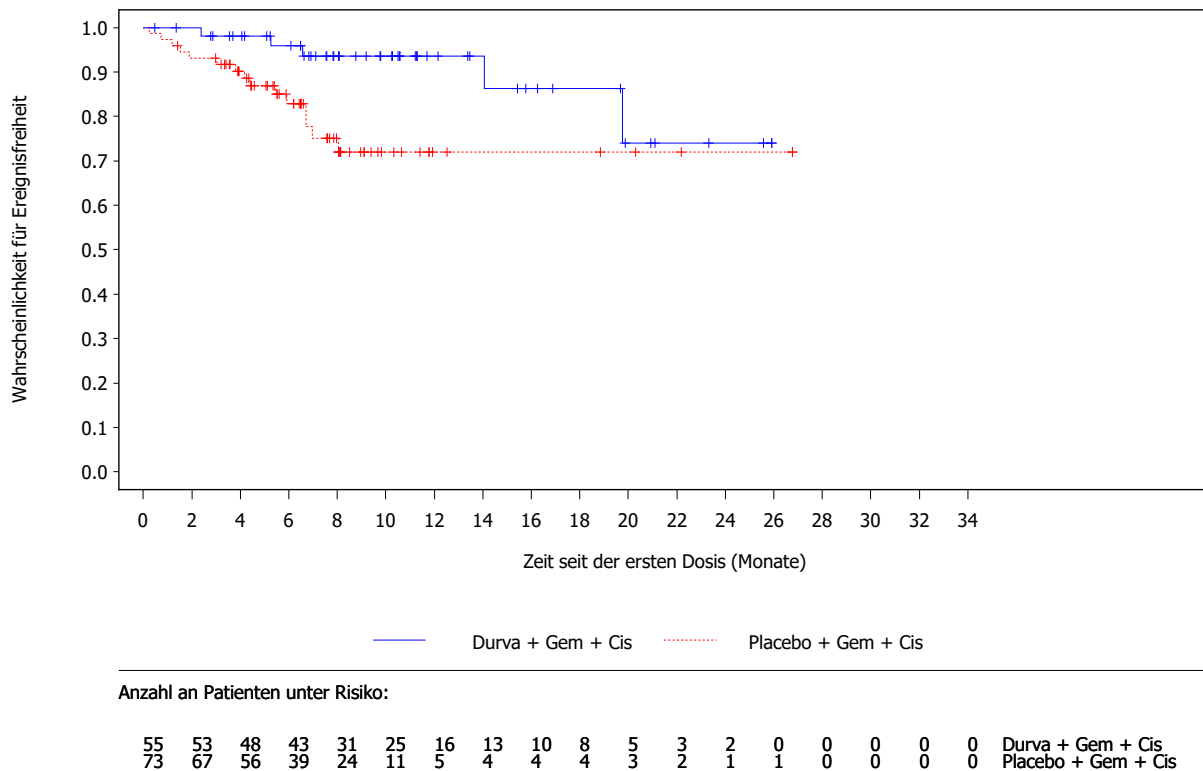
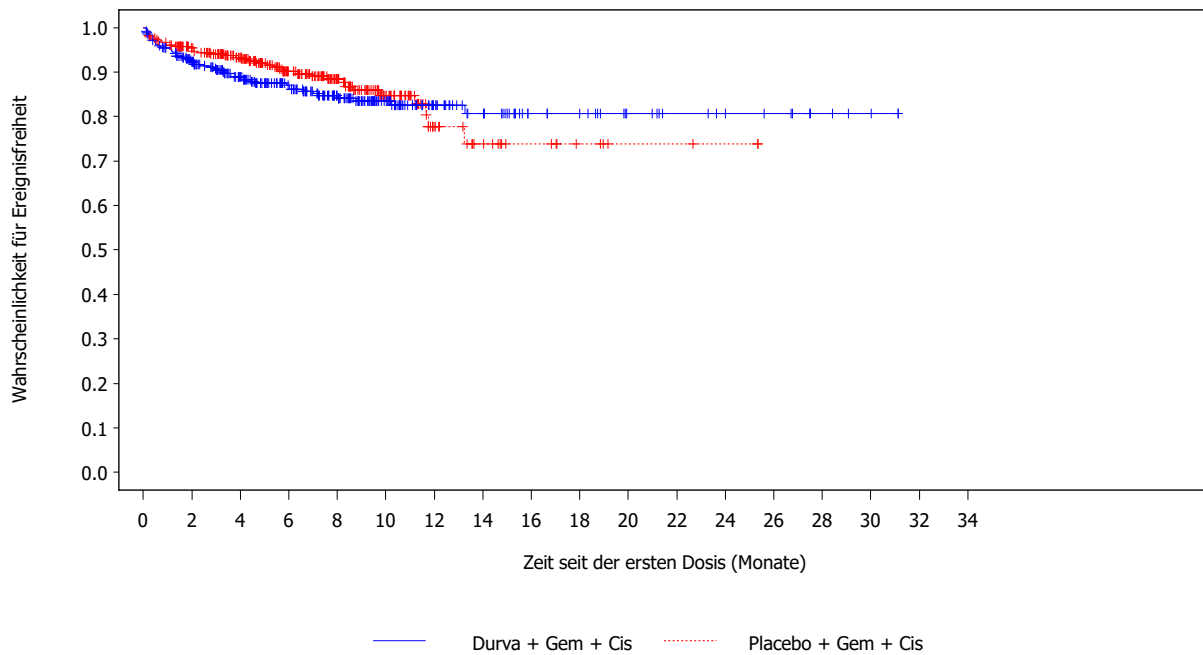


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.3



Anzahl an Patienten unter Risiko:

347	297	242	198	146	93	55	41	26	24	16	12	10	8	4	2	0	0	0	0	Durva + Gem + Cis
330	285	238	171	120	68	24	15	9	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.7.4

4.3.1.3.2.5.8 Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95.-%-KI]	HR [95.-%-KI] ^b ; p-Wert ^c
GT: hepatische UEs (SMQ)							
Region (p=0,0484)							
Asien	241	31 (12,9)	NE [NE; NE]	257	25 (9,7)	NE [NE; NE]	1,17 [0,69; 2,00]; 0,5610
Rest der Welt	161	17 (10,6)	NE [NE; NE]	146	26 (17,8)	NE [NE; NE]	0,52 [0,28; 0,96]; 0,0353
Stadium der Erkrankung (p=0,0382)							
Lokal fortgeschritten	55	4 (7,3)	NE [NE; NE]	73	13 (17,8)	NE [NE; NE]	0,30 [0,08; 0,86]; 0,0235
Metastasiert	347	44 (12,7)	NE [NE; NE]	330	38 (11,5)	18,9 [17,5; NE]	1,00 [0,64; 1,55]; 0,9878
GT: biliäre UEs (SMQ)							
Stadium der Erkrankung (p=0,0253)							
Lokal fortgeschritten	55	6 (10,9)	NE [NE; NE]	73	16 (21,9)	NE [NE; NE]	0,37 [0,13; 0,91]; 0,0293
Metastasiert	347	55 (15,9)	NE [NE; NE]	330	43 (13,0)	NE [NE; NE]	1,13 [0,76; 1,70]; 0,5454
GT: Hämatopoetische Zytopenien (SMQ)							
Primäre Tumorlokalisation (p=0,0396)							
eCCA	73	37 (50,7)	5,1 [2,6; NE]	71	47 (6,2)	2,3 [1,2; 4,2]	0,59 [0,38; 0,91]; 0,0167
iCCA	234	135 (57,7)	3,5 [2,6; 4,8]	235	138 (58,7)	3,4 [2,5; 4,4]	0,95 [0,75; 1,21]; 0,6939
Gallenblasenkarzinom	95	64 (67,4)	2,9 [2,4; 3,7]	97	53 (54,6)	3,3 [2,4; 6,6]	1,22 [0,85; 1,76]; 0,2815

TOPAZ-1-Studie Endpunkt Population	Durvalumab + Gem/Cis			Placebo + Gem/Cis			Behandlungseffekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b ; p-Wert ^c
Analysepopulation: SAS Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) Zeit bis zum ersten UE oder zensiert, falls kein UE bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis Durvalumab/ Placebo aufgetreten ist. In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis vor der ersten Dosis, die zu einer Verschlechterung des Zustands führte, sowie bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis einschließlich des Beginns einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Mediane Ereigniszeitanalyse basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. b: Schätzung des HR und basierte auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das 95%-KI wurde mittels eines Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. c: Analyse mittels eines Likelihood-Ratio-Tests. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Tabelle 3.4.6.26, Tabelle 3.4.6.53 und Tabelle 3.4.6.74							

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich in der Kategorie hepatische UEs (SMQ) für Patient:innen aus dem Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 0,52 [0,28; 0,96]; $p=0,0353$). Für Patient:innen aus Asien zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,17 [0,69; 2,00]; $p=0,5610$). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Kategorie hepatische UEs (SMQ) ergab sich für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem BTC ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 0,86]; $p=0,0235$), während sich für Patient:innen mit metastasiertem BTC kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (HR [95%-KI]: 1,00 [0,64; 1,55]; $p=0,9878$). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

In der Kategorie biliäre UEs (SMQ) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem BTC (HR [95%-KI]: 0,37 [0,13; 0,91]; $p=0,0293$). Bei Patient:innen mit metastasiertem BTC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,13 [0,76; 1,70]; $p=0,5454$). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Bezüglich der Kategorie Hämatopoetische Zytopenien (SMQ) zeigte sich in Hinblick auf die primäre Tumorlokalisation für Patient:innen mit einem eCCA ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 0,59 [0,38; 0,91]; $p=0,0167$). Bei Patient:innen mit CCA (HR [95%-KI]: 0,95 [0,75; 1,21]; $p=0,6939$) und

Gallenblasenkarzinom (HR [95%-KI]: 1,22 [0,85; 1,76]; p=0,2815) war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte vorlagen, wurde die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Im Folgenden sind die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

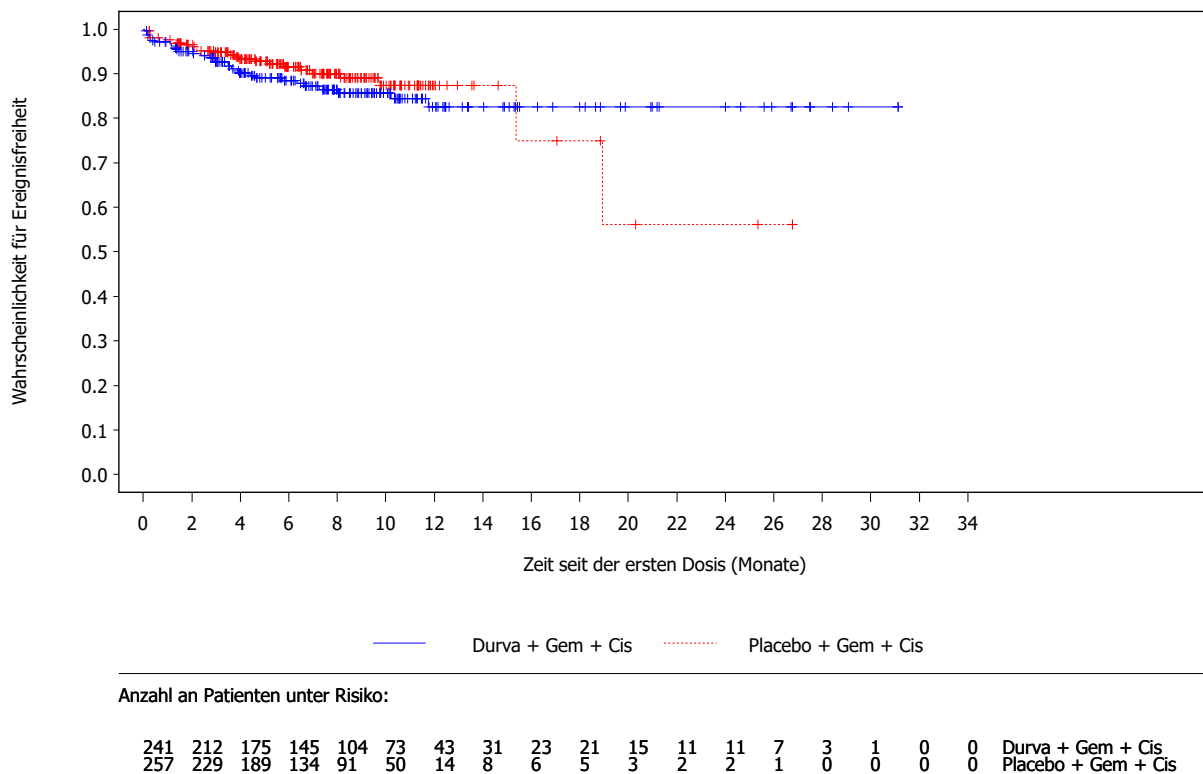
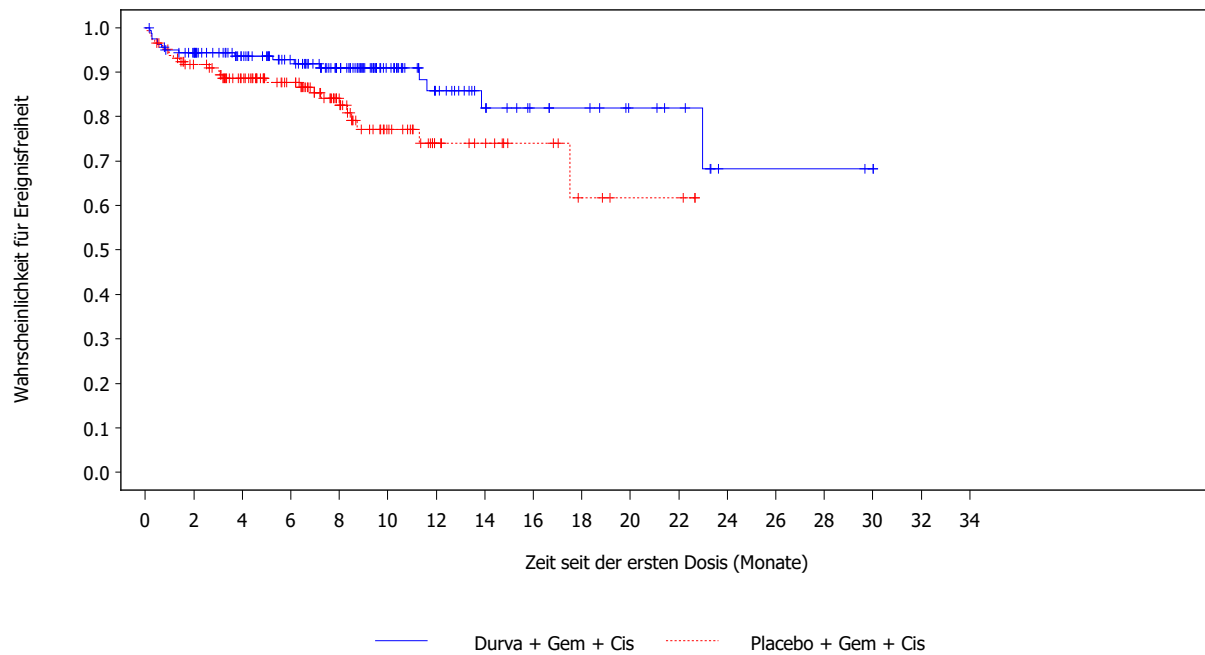


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Region Asien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.1

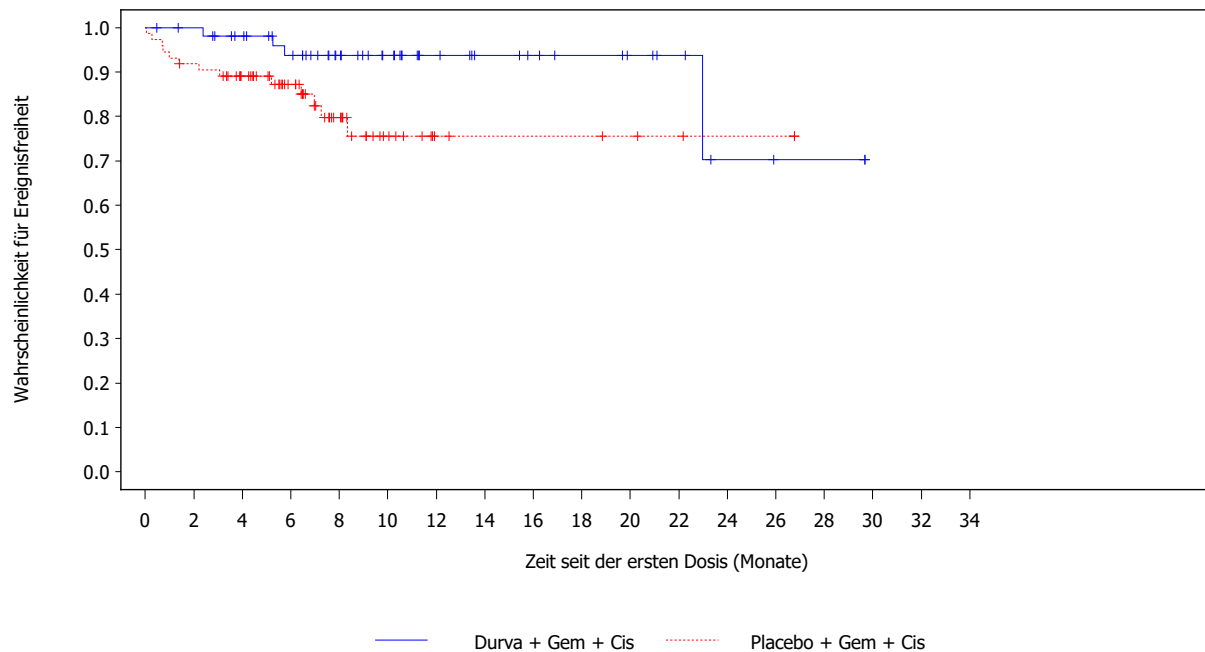


Anzahl an Patienten unter Risiko:

161	145	121	104	80	49	31	21	15	13	9	7	2	2	2	1	0	0	0	Durva + Gem + Cis
146	124	104	83	55	32	17	13	8	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Region Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.2

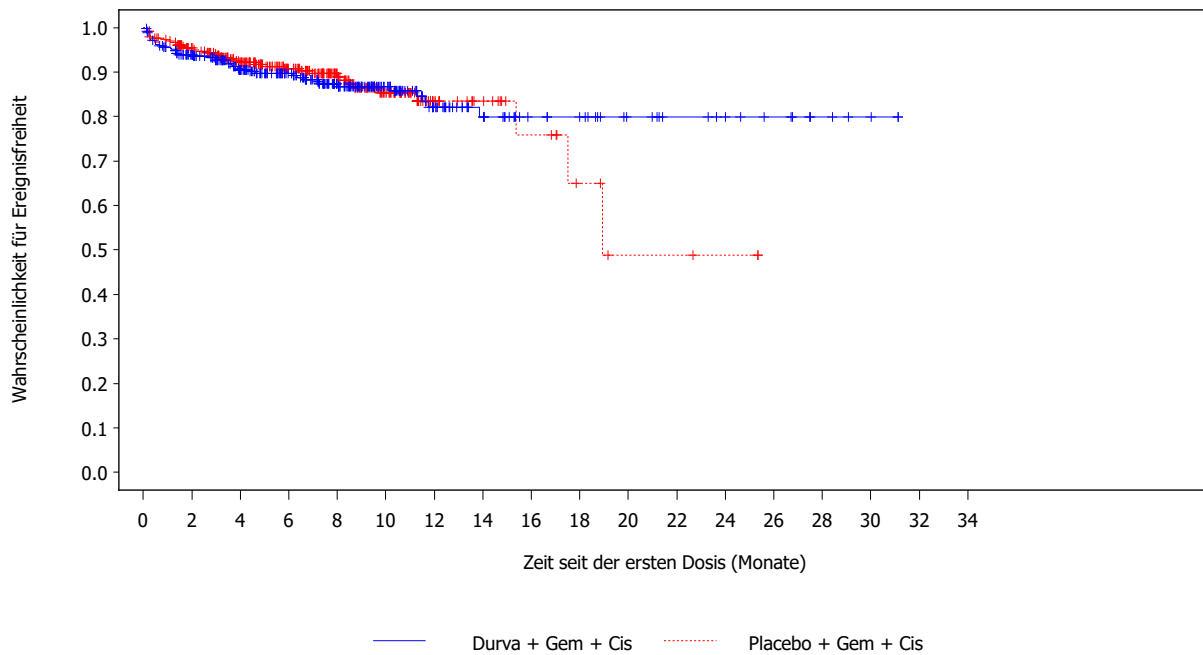


Anzahl an Patienten unter Risiko:

55	53	48	42	32	25	17	13	11	9	7	5	2	1	1	0	0	0	0	Durva + Gem + Cis
73	66	57	42	24	12	5	4	4	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.3



Anzahl an Patienten unter Risiko:

347	304	248	207	152	97	57	39	27	25	17	13	11	8	4	2	0	0	0	0	Durva + Gem + Cis
330	287	236	175	122	70	26	17	10	5	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: hepatische UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.4

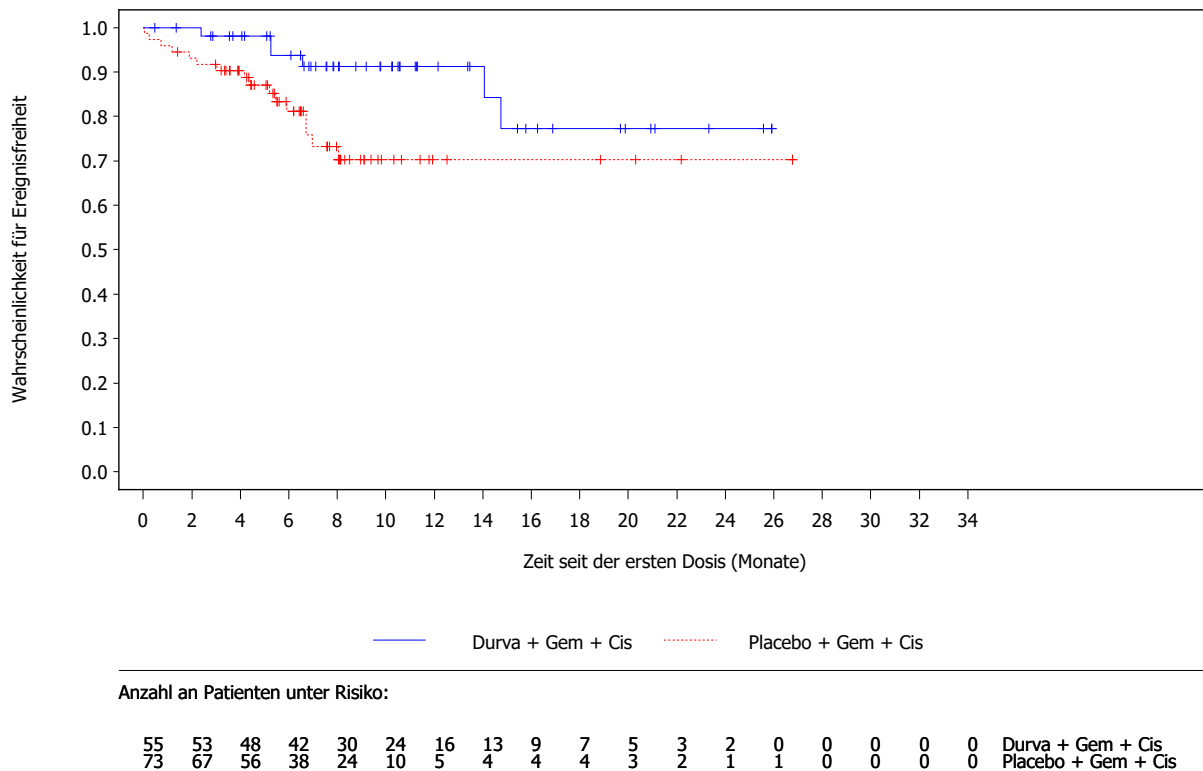


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung lokal fortgeschritten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.5

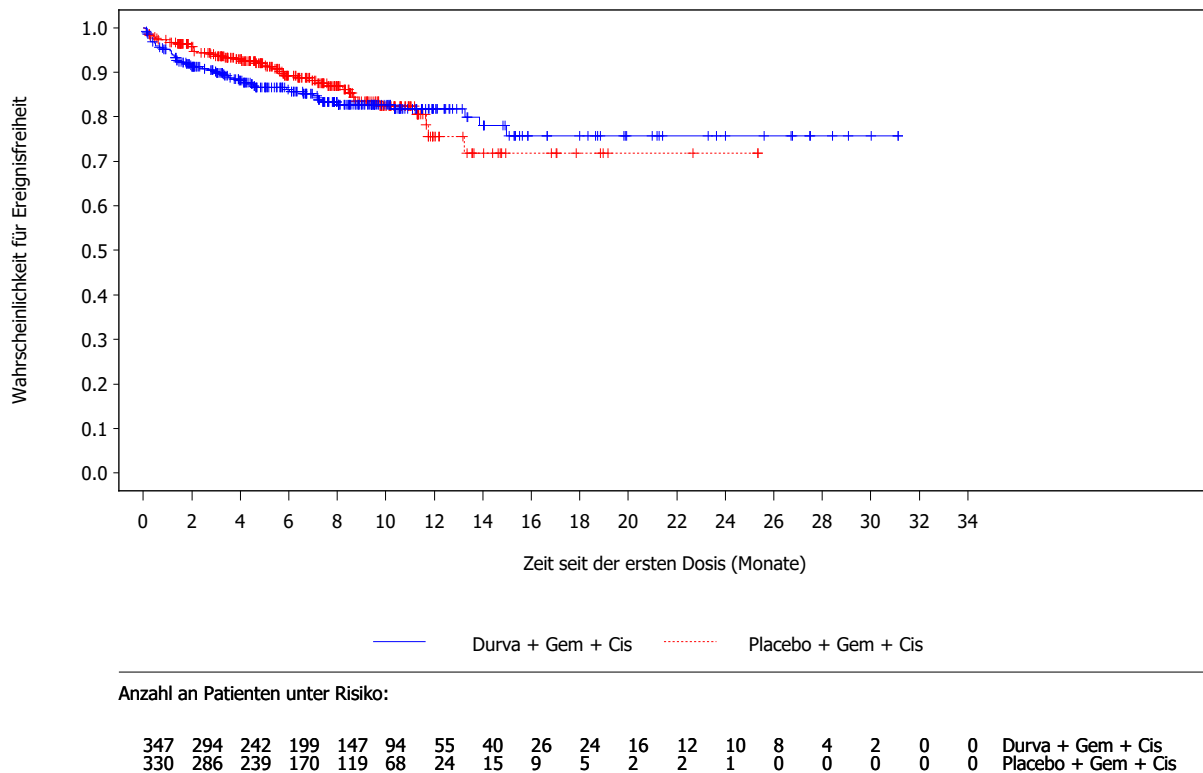
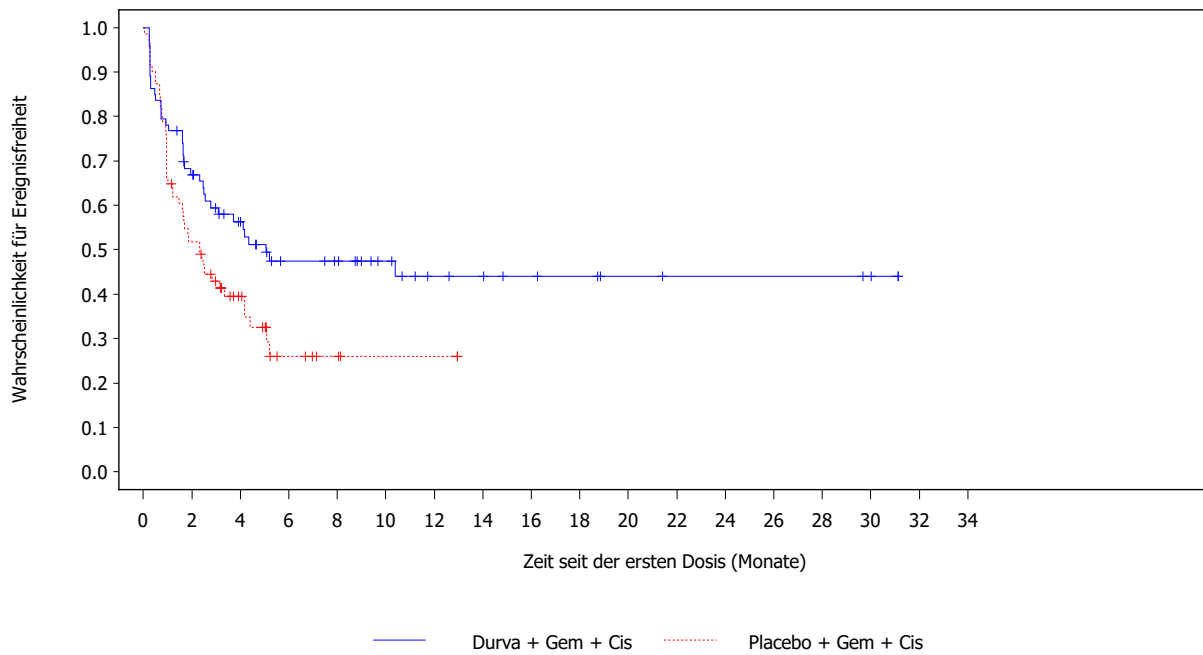


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: biliäre UEs [SMQ]) nach Stadium der Erkrankung metastasiert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.6



Anzahl an Patienten unter Risiko:

73	47	34	23	21	15	10	9	7	6	4	3	3	3	3	2	0	0	0	Durva + Gem + Cis
71	36	18	6	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo + Gem + Cis

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: Hämatopoetische Zytopenien [SMQ]) nach primärer Tumorlokalisation eCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.9

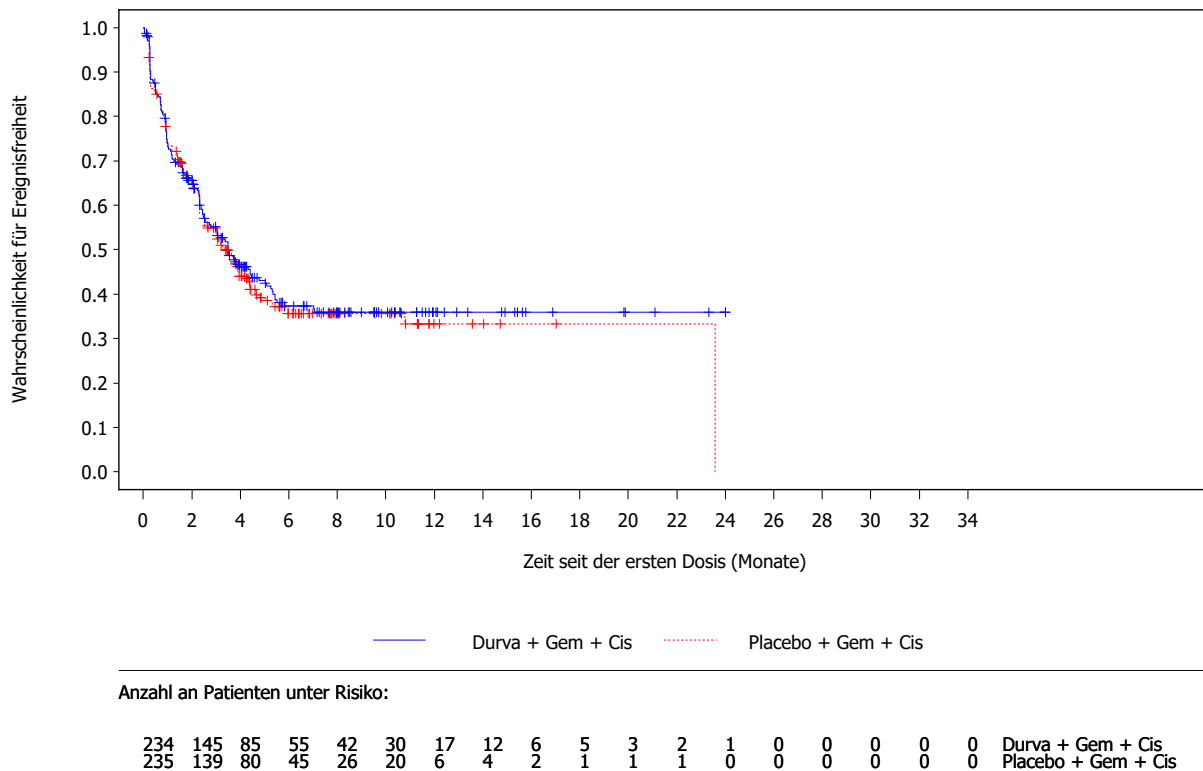


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: Hämatopoetische Zytopenien [SMQ]) nach primärer Tumorlokalisation iCCA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.10

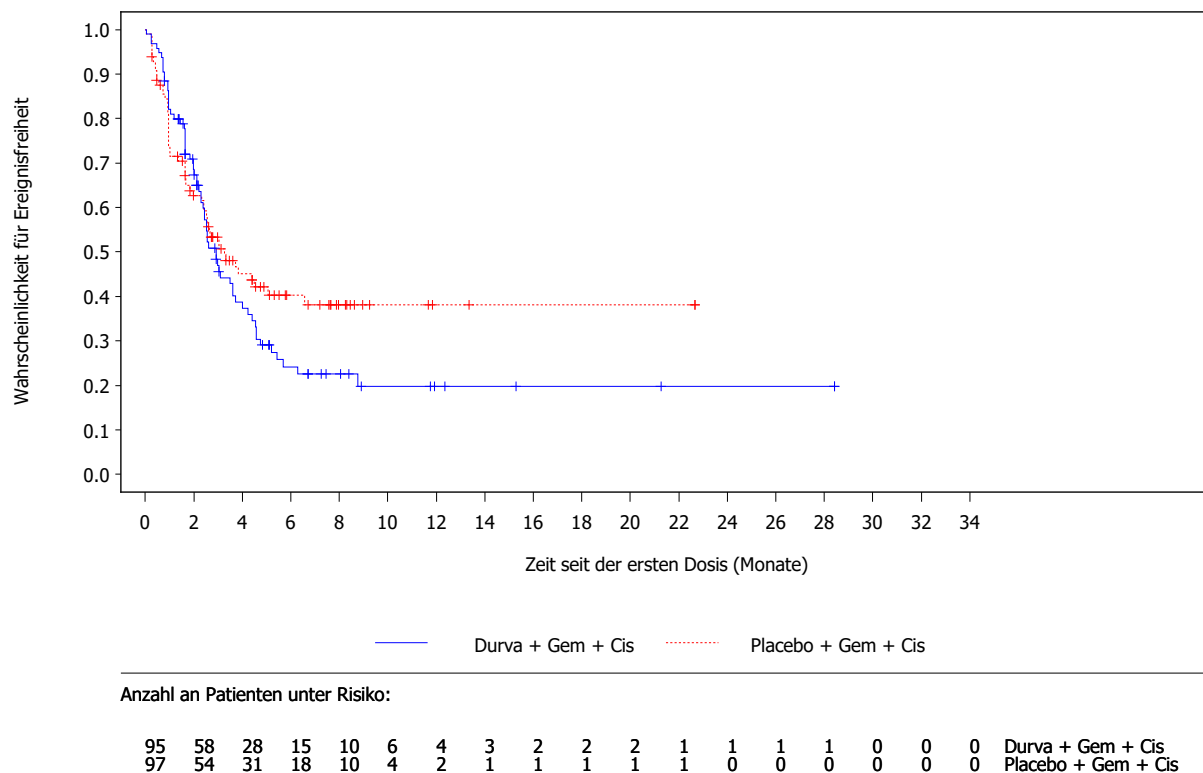


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT: Hämatoetische Zytopenien [SMQ]) nach primärer Tumorlokalisation Gallenblasenkarzinom aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TOPAZ-1-Studie, gepoolte Analyse, SAS, Datenschnitt: 14.10.2022 [China-Erweiterungskohorte] und 25.02.2022 [globale Kohorte])

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Anhang 4-G Abbildung 3.5.6.11

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

TOPAZ-1-Studie (Durvalumab-D933AC00001)

A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients with First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1)

Quellen:

- Klinischer CSR [43]
- Studienpublikation [44] (Es existiert eine Vollpublikation zur Studie TOPAZ-1, publiziert in der neuen Zeitschrift „NEJM Evidence“. Diese Publikation ist derzeit (Stand der Suche 03.01.2023) weder in MEDLINE noch EMBASE noch Cochrane gelistet und konnte somit im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden.)
- Studienregistereinträge [59-64]
- Konferenzabstracts mit Ergebnissen [47-58]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene TOPAZ-1-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis mit Placebo + Gem/Cis verglichen wird und die somit einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Durvalumab (in Kombination mit Gem/Cis) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Diese gemäß ICH *Good Clinical Practice* (GCP) durchgeführte RCT der Phase III entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurden durch kontinuierliches Monitoring der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt. Die TOPAZ-1-Studie besteht aus einer globalen Kohorte und einer China-Erweiterungskohorte, die zur Ableitung des Zusatznutzens, als gepoolte Analyse basierend auf den individuellen Patientendaten zusammengefasst wurden. Durch das doppelt verblindete Studiendesign der TOPAZ-1-Studie war eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen sichergestellt. Dies trägt zu einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene bei. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Studienqualität ist damit als hoch anzusehen.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und kann verlässlich und objektiv erhoben werden. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte durch den:die Prüfärzt:in gemäß RECIST 1.1. Die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D-5L VAS und ergänzend über den PGIS erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Erfassung der UE erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig anzusehen sind. Für die Einteilung der UE in schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der UE möglich ist.

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für alle dargestellten Endpunkte als niedrig zu bewerten. Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, wie in 4.2.5.5 beschrieben, generell kritisch zu beurteilen ist und für die TOPAZ-1-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen, wurden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA und dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG [6]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie inklusive der Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, die nicht für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests adjustiert wurden.

Aufgrund der hohen Studienqualität der TOPAZ-1-Studie und dem niedrigen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte können bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte **Hinweise auf einen Zusatznutzen** für diese Endpunkte abgeleitet werden. Die Gesamtbewertung des Zusatznutzens wird unter Abwägung des Zusatznutzens auf Ebene der einzelnen Endpunktkategorien durchgeführt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Nutzenbewertung wird die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie TOPAZ-1 zu Grunde gelegt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der in Tabelle 4-69 zusammengefassten Ergebnisse abgeleitet.

Tabelle 4-69: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert		
Mortalität ^a							
Gesamtüber- leben	290/405 (71,6)	12,6 [11,1; 13,6]	327/405 (80,7)	10,9 [9,7; 11,7]	0,77 [0,66; 0,90] 0,0008	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Morbidität ^b							
Progressionsfreies Überleben							
Progressions- freies Überleben	325/405 (80,2)	7,2 [6,4; 7,4]	344/405 (84,9)	5,7 [5,4; 5,9]	0,76 [0,65; 0,88] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Symptomatik und Gesundheitszustand ^b							
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)							
Ermüdung	183/405 (45,2)	1,5 [1,4; 2,1]	188/405 (46,4)	1,8 [1,4; 2,2]	1,02 [0,83; 1,26] 0,8243		
Übelkeit und Erbrechen	168/405 (41,5)	2,2 [1,6; 2,8]	164/405 (40,5)	2,8 [2,1; 3,6]	1,07 [0,86; 1,32] 0,6409		
Schmerz	147/405 (36,3)	3,6 [2,9; 4,9]	144/405 (35,6)	4,9 [3,5; 6,2]	1,11 [0,88; 1,39] 0,3780		
Appetitverlust	142/405 (35,1)	3,9 [2,9; 5,1]	145/405 (35,8)	3,5 [2,4; 5,6]	0,97 [0,77; 1,22] 0,7591		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert	
Obstipation	135/405 (33,3)	4,2 [2,2; 9,2]	139/405 (34,3)	3,5 [2,5; 9,2]	0,97 [0,76; 1,23] 0,7112	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhö	81/405 (20,0)	NE [NE; NE]	84/405 (20,7)	11,0 [9,2; NE]	0,95 [0,70; 1,29] 0,8988	
Dyspnoe	123/405 (30,4)	4,4 [3,5; 8,7]	121/405 (29,9)	5,5 [3,5; 9,8]	1,04 [0,81; 1,34] 0,8154	
Schlaflosigkeit	124/405 (30,6)	5,0 [4,2; 6,7]	121/405 (29,9)	5,8 [3,7; 9,4]	1,00 [0,78; 1,29] 0,8531	
Finanzielle Schwierig- keiten	89/405 (22,0)	NE [NE; NE]	93/405 (23,0)	NE [NE; NE]	0,97 [0,73; 1,30] 0,8611	
<i>EQ-5D-5L (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>						
EQ-5D-5L VAS	104/405 (25,7)	8,8 [5,6; NE]	109/405 (26,9)	7,7 [5,8; 10,2]	0,90 [0,69; 1,18] 0,4211	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b						
<i>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>						
Globaler Gesundheits- status	145/405 (35,8)	4,3 [2,8; 6,3]	145/405 (35,8)	4,2 [2,4; 6,7]	0,96 [0,76; 1,21] 0,7458	Zusatznutzen nicht belegt
Physische Funktion	141/405 (34,8)	3,5 [2,8; 6,5]	138/405 (34,1)	4,2 [3,2; 6,5]	1,02 [0,80; 1,29] 0,8388	
Rollen- funktion	166/405 (41,0)	2,2 [2,1; 2,9]	171/405 (42,2)	2,6 [2,1; 3,5]	1,03 [0,83; 1,28] 0,7395	
Kognitive Funktion	158/405 (39,0)	3,0 [2,8; 3,6]	142/405 (35,1)	3,8 [2,8; 5,4]	1,12 [0,89; 1,41] 0,2833	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert	
Emotionale Funktion	100/405 (24,7)	12,2 [5,8; NE]	111/405 (27,4)	6,8 [4,3; NE]	0,85 [0,65; 1,11] 0,2284	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	152/405 (37,5)	3,1 [2,1; 4,5]	142/405 (35,1)	3,7 [2,7; 5,6]	1,08 [0,86; 1,35] 0,4496	
<i>EORTC QLQ-BIL21 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung)</i>						
Schmerz	86/405 (21,2)	NE [NE; NE]	92/405 (22,7)	8,5 [6,6; NE]	0,98 [0,73; 1,32] 0,8847	
Fatigue	165/405 (40,7)	1,5 [1,4; 2,1]	166/405 (41,0)	2,2 [1,5; 2,9]	1,16 [0,93; 1,44] 0,1883	
Gelbsucht	119/405 (29,4)	5,6 [3,6; 7,5]	123/405 (30,4)	4,8 [3,9; 7,5]	0,98 [0,76; 1,26] 0,9133	
Angst	91/405 (22,5)	11,1 [6,7; NE]	92/405 (22,7)	NE [NE; NE]	0,96 [0,71; 1,28] 0,6696	
Essen	133/405 (32,8)	3,9 [2,8; 4,9]	116/405 (28,6)	5,7 [3,9; 9,2]	1,22 [0,95; 1,57] 0,1239	
Einzelfrage Nebenwirkung der Behand- lung	173/405 (42,7)	1,5 [1,4; 2,1]	172/405 (42,5)	2,3 [1,6; 2,9]	1,16 [0,93; 1,43] 0,2360	
Einzelfrage Drainage	49/405 (12,1)	NE [NE; NE]	31/405 (7,7)	NE [NE; NE]	1,67 [1,07; 2,65] 0,0243	
Einzelfrage Gewichts- verlust	97/405 (24,0)	9,3 [6,3; NE]	85/405 (21,0)	17,5 [9,2; NE]	1,22 [0,91; 1,64] 0,1845	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens	
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum ersten Auftreten ^a							
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse							
Unerwünschte Ereignisse	399/402 (99,3)	0,2 [0,1; 0,2]	399/403 (99,0)	0,2 [0,2; 0,2]	0,98 [0,85; 1,12] 0,7681	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwer- wiegende uner- wünschte Ereignisse	190/402 (47,3)	9,5 [7,0; 16,2]	171/403 (42,4)	11,2 [8,3; 17,5]	1,07 [0,87; 1,32] 0,5291		
Therapie- abbruch aufgrund uner- wünschter Ereignisse	56/402 (13,9)	NE [NE; NE]	57/403 (14,1)	NE [NE; NE]	0,94 [0,65; 1,36] 0,7384		
Schwere uner- wünschte Ereignisse (CTCAE- Grad ≥ 3)	313/402 (77,9)	2,1 [1,6; 2,4]	315/403 (78,2)	1,6 [1,3; 2,1]	0,89 [0,76; 1,04] 0,1483		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse							
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	361/402 (89,8)	0,8 [0,7; 0,9]	362/403 (89,8)	0,8 [0,7; 1,0]	0,96 [0,83; 1,12] 0,6491		
Schwer- wiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	103/402 (25,6)	NE [NE; NE]	94/403 (23,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,79; 1,39] 0,7463		
Schwere uner- wünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	265/402 (65,9)	2,8 [2,4; 3,5]	264/403 (65,5)	2,5 [2,3; 3,1]	0,94 [0,80; 1,12] 0,5349		

TOPAZ-1-Studie Endpunkt bzw. Mess- instrument	Durvalumab + Gem/Cis		Placebo + Gem/Cis		Behandlungs- effekt Durvalumab + Gem/Cis vs. Placebo + Gem/Cis	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effekt- schätzer [95%-KI]; p-Wert	
<i>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT^c</i>						
PT: Anämie	14/402 (3,5)	NE [NE; NE]	5/403 (1,2)	NE [NE; NE]	2,85 [1,09; 8,82] 0,0355	Zusatznutzen nicht belegt
a: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 25.02.2022 (globale Kohorte) b: Datenschnitt gepoolte Analyse: 14.10.2022 (China-Erweiterungskohorte) und 11.08.2021 (globale Kohorte) c: Nur signifikante und gemäß IQWiG-Methodenpapier für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse dargestellt Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis statistisch signifikant und klinisch relevant um 23 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,77 [0,66; 0,90]; p=0,0008). Dabei war das mediane Überleben von 10,9 Monaten unter Placebo + Gem/Cis auf 12,6 Monate unter Durvalumab + Gem/Cis verlängert.

Der nachhaltige positive Effekt von Durvalumab + Gem/Cis gegenüber Placebo + Gem/Cis zeigt sich auch im Anteil lebender Patient:innen 12, 18 und 24 Monate nach Randomisierung. Nach 12 Monaten lag der Anteil lebender Patient:innen bei 52,2 % im Vergleich zu 44,2 % unter Placebo + Gem/Cis, nach 18 Monaten waren es 33,8 % im Vergleich zu 22,6 %. Nach 2 Jahren (24 Monate) waren unter Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis mehr als doppelt so viele Patient:innen am Leben (23,3 % gegenüber lediglich 10,7 %). Dies bestätigt einen klinisch relevanten und langanhaltenden Effekt der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis und stellt gegenüber der unter dem derzeitigen Therapiestandard (Gem/Cis) erreichten medianen Überlebensdauer eine beträchtliche Verbesserung dar [1-3]

Die Subgruppenanalysen zeigten keine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein primäres Therapieziel in der Onkologie mit grundlegender, herausragender Bedeutung für die Patient:innen [4, 5]. In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich in der palliativen Erstlinientherapie mit Durvalumab + Gem/Cis eine bisher nicht erreichte signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für BTC-Patient:innen. In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Risiko einer Progression (oder des Todes) unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis war im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant und klinisch relevant um 24 % verringert (HR [95%-KI]: 0,76 [0,65; 0,88]; p=0,0005). Im Median trat ein Progressionsereignis nach 7,2 Monaten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm und nach 5,7 Monaten im Placebo + Gem/Cis-Studienarm auf. Ähnlich zum Gesamtüberleben ist hier zudem eine im Kontext des nicht resezierbaren/metastasierten BTC als langfristig einzustufende Wirksamkeit der Therapie zu beobachten: Der Anteil lebender Patient:innen ohne Progression nach 12 bzw. 18 Monaten war unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis mehr als doppelt so groß (12 Monate: 15,0 % unter Durvalumab + Gem/Cis; 6,6 % unter Placebo + Gem/Cis; 18 Monate: 10,5 % unter Durvalumab + Gem/Cis; 3,7 % unter Placebo + Gem/Cis).

Für das progressionsfreie Überleben zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen in der Subgruppenanalyse.

Die signifikanten Vorteile im Endpunkt progressionsfreies Überleben bestätigten sich auch im Endpunkt Tumoransprechen, welcher ergänzend dargestellt wurde. Die objektive Ansprechrates war unter der Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis gegenüber einer Therapie mit Placebo + Gem/Cis statistisch signifikant größer (OR [95%-KI]: 1,59 [1,12; 2,26]; p=0,0090). Insgesamt erreichten 24,4 % der Patienten im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm ein objektives Ansprechen, im Placebo + Gem/Cis-Studienarm waren es 17,1 %.

Symptomatik und Gesundheitszustand

In keiner der Symptomskalen und Symptome des EORTC QLQ-C30 wurden über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 5 Monaten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. Auch der über die VAS des EQ-5D-5L erhobene Gesundheitszustand zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, wobei sich unter Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + Gem/Cis im Median eine tendenziell längere Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes ergab (8,8 versus 7,7 Monate).

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Gesamtschau Morbidität

Da für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC eine kurative Therapie nicht als primäres Behandlungsziel formuliert werden kann, ist das vorrangige Ziel einer palliativen Erstlinientherapie – neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens – ein gutes und längerfristiges Ansprechen des Tumors sowie die Erhaltung der Lebensqualität. Eng damit verbunden sind ein langes Aufrechterhalten eines möglichst guten Gesundheitszustands sowie das Hinauszögern von Krankheitsprogression und Folgetherapie. Da nach dem Versagen einer

palliativen Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten BTC eine weitere Anti-Tumortherapie nur bei knapp der Hälfte der Patient:innen möglich ist (Patient:innen mit Folgetherapie in der TOPAZ-1-Studie: Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm: 42,2 %; Placebo + Gem/Cis-Studienarm: 47,4 %), kommt der beträchtlichen Verzögerung der Krankheitsprogression mit Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Bedeutung zu. Diese Vorteile zeigten sich bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands.

Demnach lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 5 Monaten weder beim globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-BIL21 zeigten sich in keiner der Skalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt auch für zwei der drei Einzelfragen des EORTC QLQ-BIL21. Lediglich in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung bei der Einzelfrage Drainage ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,67 [1,07; 2,65]; $p=0,0243$). Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Die Einzelfrage zur Drainage im EORTC QLQ-BIL21 dient der Erfassung von möglichen Problemen mit biliären Drainageschläuchen oder -beuteln, welche für die betroffenen Patient:innen eine relevante Komplikation bei der medizinischen Versorgung der Erkrankung darstellt. In der Validierungsstudie des EORTC-QLQ-BIL21 wird berichtet, dass die Frage zur Drainage von vielen BTC-Patient:innen als irrelevant empfunden wurde, da sie im Verlauf ihrer Therapie keine Drainageschläuche oder -beutel benötigten [29]. Auch in der TOPAZ-1-Studie erhielt nur eine Minderheit der Patient:innen eine Drainage. Zu Studienbeginn hatten 124 (15,3 %) der Patient:innen ein(e) vorangegangene(s) oder andauernde(s) Stenting/Drainage der Gallenwege, und im Studienverlauf wurde für 137 (16,9 %) der Patient:innen ein chirurgischer Eingriff im Zusammenhang mit Stenting und Drainage dokumentiert (siehe Tabelle 4-11). Dies umfasste unter anderem die Einlage eines Stents und das Legen eines biliären Katheters aber auch einer Drainage des Pankreasganges. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bedarf daher nur ein geringer Anteil der Patient:innen einer (externen) biliären Drainage. Da in keiner weiteren Skala zur Lebensqualität Effekte auftreten und weiterhin kein kausaler Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Durvalumab gesehen wird, wird hierbei von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen. Somit wird auf Basis des Ergebnisses für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Einzelfrage Drainage des EORTC QLQ-BIL21 (zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis) kein Nachteil im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität abgeleitet. Auch wurde der

signifikanter Unterschied im Symptom Drainage in den Sensitivitätsanalysen für die mittlere Veränderung gegenüber Baseline (MMRM) nicht bestätigt (standardisierte Mittelwertdifferenz nach *Hedges' g* [95%-KI]: 0,09 [-0,074; 0,259]; $p=0,2766$).

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. In der Gesamtschau ist für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität somit **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse

In den Gesamtraten der UE, schwerwiegenden UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich über den medianen Beobachtungszeitraum von circa 7 Monaten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dasselbe gilt für die Gesamtraten der UESI, schwerwiegenden UESI und schweren UESI.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Häufige UE nach SOC und PT und UESI nach Kategorie

Bei den häufigen UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT wurden zumeist keine signifikanten und gemäß IQWiG-Methodenpapier [6] für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede festgestellt. Lediglich für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich für häufige UE ein Nachteil zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95%-KI]: 1,57 [1,22; 2,02]; $p=0,0004$). UE jeglichen Schweregrades in dieser SOC wurden im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm bei 158 (39,3 %) und im Placebo + Gem/Cis-Studienarm bei 102 (25,3 %) Patient:innen dokumentiert. Schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten hingegen nur selten (bei weniger als 10 Patient:innen pro Behandlungsarm, daher nicht in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 enthalten) auf. Die in der Studie TOPAZ-1 aufgetretenen UE in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes waren somit überwiegend als mild bis moderat einzustufen.

Bei den UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten von Durvalumab + Gem/Cis für den PT Bilirubin im Blut erhöht sowie den PT Kreatinin im Blut erhöht (HR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,85]; $p=0,0123$ bzw. 0,32 [0,16; 0,58]; $p=0,0002$). Der PT Bilirubin im Blut erhöht geht weiterhin in UESI als Teil der Kategorie (GT) biliäre UEs ein, welche eine standardisierte MedDRA-Anfrage (SMQ) darstellt. Die Vorteile für Durvalumab + Gem/Cis in der PT Bilirubin im Blut erhöht, aber auch das Ausbleiben eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Behandlungsarmen in der GT biliäre UEs (HR [95%-KI]: 0,96 [0,73; 1,27]; $p=0,7780$) sind insofern besonders hervorzuheben, da sie zeigen, dass

die zusätzliche Gabe von Durvalumab zu Gemcitabin und Cisplatin (*Add-on*-Therapie) zu keiner erhöhten Hepatotoxizität führt.

In der Analyse der schwerwiegenden UE nach SOC und PT ergab sich für den PT Anämie ein signifikanter Effekt zuungunsten von Durvalumab + Gem/Cis (HR [95-%-KI]: 2,85 [1,09; 8,82]; $p=0,0355$). Schwerwiegende UE im PT Anämie traten hierbei insgesamt nur bei wenigen Patient:innen auf [Durvalumab + Gem/Cis: 14 (3,5 %); Placebo + Gem/Cis: 5 (1,2 %)]. Der PT Anämie geht auch in das UESI als Teil der Kategorie (GT) Hämatopoetische Zytopenien (SMQ) ein, für die jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt wurden. Auch war die Gesamtexpositionszeit gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie mit Gem/Cis im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm im Vergleich zum Placebo + Gem/Cis-Studienarm ungefähr einen Chemotherapie-Zyklus länger [43], was letztendlich zum beobachteten Unterschied in der PT Anämie zwischen den Behandlungsarmen geführt haben könnte.

Eine Anämie tritt häufig bei Krebspatient:innen mit soliden Tumoren und hämatologischen malignen Erkrankungen auf, insbesondere unter Behandlung mit (platinbasierten) Chemotherapeutika, wobei sich mit steigender Anzahl an Therapiezyklen ein kumulativer toxischer Effekt zeigt [67-69]. Die Anti-Tumorthherapie-induzierte Anämie ist somit als Nebenwirkung gut bekannt und klinisch in der Regel gut handhabbar.

In den Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch in den Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UESI nach Kategorie zeigten sich keine statistisch signifikanten und für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für schwerwiegende sowie schwere UESI zeigte sich ebenfalls in keiner Kategorie ein statistisch signifikanter Unterschied.

In den Subgruppenanalysen zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Gesamtschau Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Gesamtraten der UE und UESI keine signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen den Behandlungsarmen. Für einzelne UE nach SOC und PT bzw. UESI nach Kategorie ergaben sich sowohl Vor- als auch Nachteile, sodass für die UE **ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Es wurden keine wesentlichen neuen Sicherheitssignale weder gegenüber Durvalumab in anderen Indikationen noch gegenüber Gem/Cis beobachtet. Diesem Aspekt kommt insofern eine erhöhte Bedeutung zu, als dass in der vorliegenden TOPAZ-1-Studie die Gabe von Durvalumab zusätzlich zur Gabe von Gem/Cis erfolgte (*Add-on*-Therapie). Den Vorteilen einer

Therapie mit Durvalumab + Gem/Cis hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen trotz des *Add-ons* von Durvalumab im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Gem/Cis somit keine Nachteile in der Verträglichkeit und Sicherheit gegenüber.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens

Mit der TOPAZ-1-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib mit einer hohen Ergebnissicherheit vor (niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, hohe methodische Qualität). Gegenüber der zVT (Gem/Cis) ergeben sich vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bedeutsame signifikante Vorteile für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis.

- Es zeigt sich eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für die Patient:innen sowie im Verlauf auch eine höhere Rate an Überlebenden nach 12, 18 und, noch deutlicher, nach 24 Monaten, einer in der palliativen Therapie des BTC bislang schwer erreichbaren Zeitspanne. Das Risiko zu versterben ist signifikant um 23 % verringert.
- Des Weiteren zeigt sich auch eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sodass ein Fortschreiten der Erkrankung maßgeblich verzögert werden kann.
- Die beobachtete Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens geht einher mit einer Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
- Es zeigen sich keine wesentlichen neuen Sicherheitssignale zusätzlich zum etablierten Sicherheitsprofil von Durvalumab in anderen Indikationen oder gegenüber Gem/Cis. Auftretende Nebenwirkungen sind Ärzt:innen gut bekannt und in der Regel gut handhabbar.

Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis ist die erste bedeutsame und zugelassene Therapie für die palliative Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC seit über 10 Jahren. In der Gesamtschau ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BTC	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1273-81.
2. Bridgewater J, Lopes A, Palmer D, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Quality of life, long-term survivors and long-term outcome from the ABC-02 study. *Br J Cancer*. 2016;114(9):965-71.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 3.0, 2022, AWMF Registernummer: 032/053OL. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 10.11.2022].
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.5). 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.1. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 16.02.2023].
7. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-012 Durvalumab zur Behandlung maligner biliärer Tumore. 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>. [Zugriff am: 17.01.2023].

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung - Stand 04. Februar 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf. [Zugriff am: 14.02.2023].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
13. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
14. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
15. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). 2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
17. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2013;19(10):2607-12.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
19. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet (London, England).* 2021;397(10272):428-44.
20. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev.* 2014;4(1):2.
21. Hunter LA, Soares HP. Quality of Life and Symptom Management in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers.* 2021;13(20):5074.
22. Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2014;15(8):819-28.

23. Gómez-España MA, Montes AF, Garcia-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23(5):988-1000.
24. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 16.11.2022].
25. Moriwaki T, Yamamoto Y, Goshō M, Kobayashi M, Sugaya A, Yamada T, et al. Correlations of survival with progression-free survival, response rate, and disease control rate in advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of randomised trials of first-line chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2016;114(8):881-8.
26. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *EJC SUPPLEMENTS*. 2012;10:141-9.
27. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
28. Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, Johnson CD, Sezer O, Pucciarelli S, et al. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. *Br J Cancer*. 2011;104(4):587-92.
29. Kaupp-Roberts SD, Yadegarfar G, Friend E, O'Donnell CM, Valle JW, Byrne C, et al. Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder. *British journal of cancer*. 2016;115(9):1032-8.
30. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
31. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
32. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
33. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
34. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
35. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
36. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*. 2012;15(2):305-11.
37. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:106.
38. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.

39. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
40. European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies (EMA/CHMP/292464/2014). 2014. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-measures-oncology-studies_en.pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
41. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
42. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice. 2002. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf. [Zugriff am: 16.02.2023].
43. AstraZeneca. Clinical Study Report Durvalumab-D933AC00001. A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients with First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1). 2022.
44. Oh D-Y, He AR, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(8):EVIDo2200015.
45. clinicaltrials.gov. A Global Phase III Study of Durvalumab or Placebo in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Patients With 1st Line Advanced Biliary Tract Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03875235>. [Zugriff am: 04.01.2023].
46. EU-CTR. A Global Phase III Study of durvalumab or placebo in combination with gemcitabine/cisplatin in patients with 1st line advanced biliary tract cancers. 2019. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004688-30-FR>. [Zugriff am: 04.01.2023].
47. Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO, Sookprasert A, Gillmore R, Yang SS, et al. 57P Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*. 2022;33:S566-S7.
48. Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO, Sookprasert A, Gillmore R, Yang SS, et al. 91P Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology*. 2022;33:S1470.
49. Burris HA, Okusaka T, Vogel A, Lee MAH, Takahashi H, Breder VV, et al. Patient-reported outcomes for the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(16):4070.
50. He A, Valle J, Lee C, Ikeda M, Potemski P, Morizane C, et al. O-1 Outcomes by primary tumour location in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*. 2022;33:S378-.
51. He AR, Valle JW, Lee CK, Ikeda M, Potemski P, Morizane C, et al. 86P Outcomes by primary tumour location in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab

or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*. 2022;33:S1467-S8.

52. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. 78P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*. 2022;33:S1462-S3.

53. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. 56P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*. 2022;33:S565-S6.

54. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. A phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(4 SUPPL).

55. Okusaka T, Kitano M, Chen M, Chen J, Ostwal V, McNamara M, et al. PD-8 Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*. 2022;33:S242-.

56. Okusaka T, Kitano M, Chen MH, Chen JS, Ostwal VS, McNamara MG, et al. 93P Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. *Annals of oncology*. 2022;33:S1471-.

57. Valle JW, Qin S, Antonuzzo L, Tougeron D, Lee CK, Tan BJ, et al. 68O Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: a phase III study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of oncology*. 2022;33:S1457-.

58. Vogel A, Chen LT, He AR, Kim JW, Chen MH, McNamara MG, et al. Regional subgroup analysis of the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab (D) plus gemcitabine and cisplatin (GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of clinical oncology*. 2022;40(16):4075.

59. clinicaltrials.gov. Durvalumab or Placebo in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Patients With 1st Line Advanced Biliary Tract Cancer (TOPAZ-1). 2019. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875235>. [Zugriff am: 05.01.2023].

60. EU-CTR. A Phase III Randomized, Double-Blind Placebo Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin Versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients With First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1). 2018. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004688-30. [Zugriff am: 05.01.2023].

61. WHO ICTRP. Durvalumab or Placebo in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Patients With 1st Line Advanced Biliary Tract Cancer (TOPAZ-1). 2019. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875235>. [Zugriff am: 05.01.2023].

62. WHO ICTRP. A Global Phase III Study of durvalumab or placebo in combination with gemcitabine/cisplatin in patients with 1st line advanced biliary tract cancers. 2019. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004688-30-FR>. [Zugriff am: 05.01.2023].

63. WHO ICTRP. Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in Patients with First Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1). 2020. Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027208>. [Zugriff am: 05.01.2023].

64. WHO ITCRP. TOPAZ-1. 2019. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194806>. [Zugriff am: 05.01.2023].

65. Sinn M, Arnold D, Borner M, Caca K, Götze TO, Ricke J, et al. DGHO-Leitlinie - Biliäre Karzinome, Karzinome der Gallengänge und Gallenblase. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.01.2023].

66. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(2):127-40.

67. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(5):628-53.

68. Apro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29:iv96-iv110.

69. Leitlinienprogramm Onkologie. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 02.02.2023].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	durvalumab	1.319
#2	MEDI-4736 OR MEDI4736	1.335
#3	L01FF03 OR 1428935-60-7 OR 28X28X9OKV	516
#4	imfinzi	1.320
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1.336
#6	biliary OR bile OR gallbladder OR cholangiocarcinoma OR klatskin	259.250
#7	biliary tract neoplasms[MeSH Terms]	32.671
#8	cholangiocarcinoma[MeSH Terms]	11.753
#9	Klatskin Tumor[MeSH Terms]	994
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	259.250
#11	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	958.756
#12	#5 AND #10 AND #11	1

²² Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	embase.com	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	durvalumab	8.858
#2	'MEDI-4736' OR MEDI4736	685
#3	L01FF03 OR '1428935-60-7' OR 28X28X9OKV	8.398
#4	imfinzi	245
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	8.914
#6	biliary OR bile OR gallbladder OR cholangiocarcinoma OR klatskin	401.128
#7	'biliary tract tumor'/exp	64.519
#8	#6 OR #7	401.128
#9	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.156.272
#10	#5 AND #8 AND #9	62

²³ Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	03.01.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	durvalumab	965
#2	"MEDI-4736" OR MEDI4736	271
#3	L01FF03 OR "1428935-60-7" OR 28X28X9OKV	59
#4	imfinzi	25
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	996
#6	biliary OR bile OR gallbladder OR cholangiocarcinoma OR klatskin	14.398
#7	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	517
#8	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	266
#9	MeSH descriptor: [Klatskin Tumor] explode all trees	29
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	14.398
#11	#5 AND #10	37
#12	#11 in "Trials"	35

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	02.01.2023	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	(biliary OR bile OR gallbladder OR cholangiocarcinoma OR klatskin) [condition or disease] (durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR "MEDI-4736" OR "1428935-60-7" OR 28X28X9OKV OR L01FF03) [other terms]	25

Studienregister	EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	02.01.2023	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	(biliary OR bile OR gallbladder OR cholangiocarcinoma OR klatskin) AND (durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR "MEDI-4736" OR "1428935-60-7" OR 28X28X9OKV OR L01FF03)	6

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx	
Datum der Suche	02.01.2023	
Suchstrategie		
#	Suchbegriffe [Basic search]	Treffer
#1	durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR "MEDI-4736" OR "1428935-60-7" OR 28X28X9OKV OR L01FF03	928
#2	biliary OR bile OR gallbladder OR cholangiocarcinoma OR klatskin	4830
#3	[Identifizierung aller Treffer, die in den beiden separaten Suchen gefunden wurden]	34

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Dokument	Ausschlussgrund
1	Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO, Sookprasert A, Gillmore R, Yang SS, Cundom JE, Petrova M, Vaccaro GM, Holmblad M, et al. (2022). 57P Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). <i>Annals of Oncology</i> 33: S566-S567.	A9
2	Antonuzzo L, Takahashi H, Park JO, Sookprasert A, Gillmore R, Yang SS, Cundom JE, Petrova M, Vaccaro GM, Holmblad M, Xiong J, Heider K, Rokutanda N, Oh DY (2022). 91P Immune-mediated adverse event (imAE) incidence, timing and association with efficacy in the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). <i>Annals of Oncology</i> 33: S1470.	A9
3	Burris, HA, Okusaka T, Vogel A, Lee MAH, Takahashi H, Breder VV, Blanc JF, Li J, Watras M, Xiong J, et al. (2022). Patient-reported outcomes for the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16).	A9
4	clinicaltrials.gov (2018). Durvalumab and Tremelimumab With Gemcitabine or Gemcitabine/Cisplatin Compared to Gemcitabine/Cisplatin in CCA Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473574 .	A2
5	clinicaltrials.gov (2019). A Global Phase III Study of Durvalumab or Placebo in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Patients With 1st Line Advanced Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03875235 .	A9
6	EU-CTR (2017). A study to investigate whether treatment of bile duct or gallbladder cancer with Durvalumab and Tremelimumab in combination with gemcitabine alone or with gemcitabine and cisplatin is more effective in comparison to standard chemotherapy with gemcitabine and cisplatin https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001538-25-DE	A2
7	EU-CTR (2019). A Global Phase III Study of durvalumab or placebo in combination with gemcitabine/cisplatin in patients with 1st line advanced biliary tract cancers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004688-30-FR .	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
8	EU-CTR (2019). A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004778-81-DE .	A2
9	Fujiwara Y, Iguchi H, Yamamoto N, Hayama M, Nii M, Ueda S, Komuro K, Sugimoto M, Vlahovic G, Kozuki T. (2019). Tolerability and efficacy of durvalumab in Japanese patients with advanced solid tumors. <i>Cancer Science</i> 110(5): 1715-1723.	A2
10	He A, Valle J, Lee C, Ikeda M, Potemski P, Morizane C, Cundom J, Tougeron D, Dayyani F, Rokutanda N, et al. (2022). O-1 Outcomes by primary tumour location in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study." <i>Annals of Oncology</i> 33: S378-.	A9
11	He, A. R, Valle JW, Lee CK, Ikeda M, Potemski P, Morizane C, Cundom JE, Tougeron D, Dayyani F, Rokutanda N, et al. (2022). 86P Outcomes by primary tumour location in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. <i>Annals of Oncology</i> 33: S1467-S1468.	A9
12	JPRN (2013). A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132309 .	A2
13	KCT (2019). Biomarker-oriented study of Durvalumab(MEDI4736)/Tremelimumab in combination with gemcitabine/cisplatin in chemotherapy –naïve biliary tract cancer. http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004505 .	A3
14	KCT (2019). Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor in localized biliary tract cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004415	A1
15	KCT (2021). Maintenance olaparib vs olaparib plus durvalumab for DNA damage repair gene mutated biliary tract cancer with durable response to platinum-based chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006431 .	A2
16	Oh DY, Chen LT, He AR, Okusaka T, Qin S, Chin S, Rokutanda N, Makowsky M, Kim H, Vogel A, et al. (2020). A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with advanced biliary tract cancers: TOPAZ-1. <i>Hepatology International</i> 14: S296-S297.	A9
17	Oh DY, Chen LT, He AR, Okusaka T, Qin S, Chin S, Rokutanda N, Uchinda H, Vogel A, Valle JW, et al. (2019). A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, international study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin for patients with advanced biliary tract cancers: TOPAZ-1. <i>Annals of Oncology</i> 30: v319-.	A9

#	Dokument	Ausschlussgrund
18	Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, Kim JW, Lee T, Lee MA, Kitano M et al. (2022). 78P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). <i>Annals of Oncology</i> 33: S1462-S1463.	A9
19	Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, Kim JW, Suksombooncharoen T, Lee MA, Kitano M, et al. (2022). 56P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). <i>Annals of Oncology</i> 33: S565-S566.	A9
20	Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, Kim JW, Suksombooncharoen T, Lee MA, Kitano M, et al. (2022). A phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(4 SUPPL).	A9
21	Oh DY, Lee KH, Lee DW, Yoon J, Kim TY, Bang JH, Nam AR, Oh KS, Kim JM, Lee Y, et al. (2022). Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. <i>The Lancet Gastroenterology and Hepatology</i> 7(6): 522-532.	A3
22	Okusaka T, Kitano M, Chen M, Chen J, Ostwal V, McNamara M, Breder V, Petrova M, Buchschacher G, Rokutanda N, et al. (2022). PD-8 Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase 3 TOPAZ-1 study. <i>Annals of Oncology</i> 33: S242-.	A9
23	Okusaka T, Kitano M, Chen MH, Chen JS, Ostwal VS, McNamara MG, Breder V, Petrova M, Buchschacher G, Rokutanda N, et al., (2022). 93P Outcomes by disease status in patients with advanced biliary tract cancer treated with durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in the phase III TOPAZ-1 study. <i>Annals of Oncology</i> 33: S1471-.	A9
24	Valle JW, Qin S, Antonuzzo L, Tougeron D, Lee CK, Tan BJ, Ikeda M, Guthrie V, McCoon P, Lee YS, et al. (2022). 68O Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: a phase III study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). <i>Annals of Oncology</i> 33: S1457-.	A9
25	Vogel A, Boeck S, Waidmann O, Bitzer M, Wenzel P, Belle S, Springfield C, Schulze K, Weinmann A, Lindig U, et al. (2022). 52MO A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with CHolangio- and gallbladder Carcinoma (IMMUCHEC)." <i>Annals of Oncology</i> 33: S563-.	A2
26	Vogel A, Chen LT, He AR, Kim JW, Chen MH, McNamara MG, Shimizu S, Gillmore R, Rey F, Kim H, et al. (2022). Regional subgroup analysis of the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab (D) plus gemcitabine and cisplatin (GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 40(16).	A9

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01938612	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Patients With Advanced Solid Tumours https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938612	A2
2	NCT02821754	A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821754	A2
3	NCT02586987	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586987	A2
4	NCT05327582	An Open-label, Phase I/II Study of PLENA Regimen in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer or BTC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05327582	A2
5	NCT04298008	AZD6738 Plus Durvalumab in Biliary Tract Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298008	A2
6	NCT03937830	Combined Treatment of Durvalumab, Bevacizumab, Tremelimumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Subjects With Hepatocellular Carcinoma or Biliary Tract Carcinoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937830	A2
7	NCT04298021	DDR-Umbrella Study of DDR Targeting Agents in Advanced Biliary Tract Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298021	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
8	NCT03482102	Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab and Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Biliary Tract Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482102	A2
9	NCT05451043	Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Propranolol and Chemotherapy for Treatment of Advanced Hepatopancreobiliary Tumors (BLOCKED) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05451043	A2
10	NCT03473574	Durvalumab and Tremelimumab With Gemcitabine or Gemcitabine/Cisplatin Compared to Gemcitabine/Cisplatin in CCA Patients (IMMUCHEC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473574	A2
11	NCT04989218	Durvalumab and Tremelimumab With Platinum-based Chemotherapy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989218	A2
12	NCT05640791	Durvalumab Combined With Chemotherapy Neoadjuvant Therapy of Biliary Tract Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05640791	A1
13	NCT04301778	Durvalumab in Combination With a CSF-1R Inhibitor (SNDX-6532) Following Chemo or Radio-Embolization for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301778	A2
14	NCT03704480	Durvalumab Plus Tremelimumab Combination Immunotherapy With or Without Weekly Paclitaxel in Patients With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC) After Failure of Platinum-based Chemotherapy (IMMUNO-BIL) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03704480	A2
15	NCT03046862	Durvalumab(MEDI4736)/Tremelimumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Chemotherapy-naïve Biliary Tract Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046862	A3
16	NCT03257761	Guadecitabine and Durvalumab in Treating Patients With Advanced Liver, Pancreatic, Bile Duct, or Gallbladder Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257761	A2
17	NCT04238637	Immunotherapy Combined With Y-90 SIRT Therapy in Advanced Stage Intrahepatic Biliary Tract Cancer (BTC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238637	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
18	NCT05239169	Immunotherapy With Durva and Treme With or Without Capecitabine in Adjuvant Treatment for Biliary Tract Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05239169	A2
19	NCT04308174	Neoadjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin With or Without Durvalumab in Resectable Biliary Tract Cancer (DEBATE) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04308174	A1
20	NCT05222971	Olaparib With or Without Durvalumab for DDR Gene Mutated Biliary Tract Cancer Following Platinum-based Chemotherapy (OPTIMUM) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222971	A2
21	NCT04521686	Study of LY3410738 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors With IDH1 or IDH2 Mutations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521686	A2
22	NCT03991832	Study of Olaparib and Durvalumab in IDH-Mutated Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991832	A2
23	NCT04781192	The Purpose of This Trial is to Determine if Regorafenib Plus Durvalumab (MEDI4736) is Safe and Effective in Treatment of Chemo Refractory Advanced Biliary Tract Cancers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781192	A2
24	NCT05655949	Y-90 With Durvalumab/Gem/Cis in Intrahepatic Cholangio https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05655949	A2
EU-CTR¹			
1	2018-004778-81	A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004778-81	A3
2	2021-002389-41	A Phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in adjuvant situation for biliary tract cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002389-41	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
3	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001538-25	A2
4	2020-004938-38	ADVANCE: A phase II single-arm, open-label study of Atezolizumab and Derazantinib for patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions/rearrangements https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004938-38	A2
5	2018-002852-34	Progression-free Survival after Minimally Invasive Surgical Microwave Ablation plus Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Unresectable Non-metastatic Locally Advanced Pancreatic Cancer. MIMPAC trial https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002852-34	A1
WHO-ICTRP¹			
1	2018-004778-81	A phase II study of immunotherapy with durvalumab (MEDI4736) or durvalumab and tremelimumab, both combined with Y-90 SIRT therapy in patients with advanced stage intrahepatic biliary tract cancer (BTC) scheduled to receive Y-90 SIRT therapy as standard of care https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004778-81	A3
2	2021-002389-41	A Phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in adjuvant situation for biliary tract cancer https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002389-41	A2
3	NCT02821754	A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC) https://clinicaltrials.gov/show/NCT02821754	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
4	NCT02586987	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586987	A2
5	2017-001538-25	A study to investigate whether treatment of bile duct or gallbladder cancer with Durvalumab and Tremelimumab in combination with gemcitabine alone or with gemcitabine and cisplatin is more effective in comparison to standard chemotherapy with gemcitabine and cisplatin https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001538-25	A2
6	NCT05327582	An Open-label, Phase I/II Study of PLENA Regimen in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer or BTC https://clinicaltrials.gov/show/NCT05327582	A2
7	NCT04298008	AZD6738 Plus Durvalumab in Biliary Tract Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298008	A2
8	KCT0004505	Biomarker-oriented study of Durvalumab(MEDI4736)/Tremelimumab in combination with gemcitabine/cisplatin in chemotherapy –naïve biliary tract cancer http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=15392	A3
9	KCT0004723	Combination of AZD6738 plus durvalumab in refractory biliary tract cancer in patients who have failed immunotherapy http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16015	A2
10	NCT03937830	Combined Treatment of Durvalumab, Bevacizumab, Tremelimumab and Transarterial Chemoembolization (TACE) in Subjects With Hepatocellular Carcinoma or Biliary Tract Carcinoma https://clinicaltrials.gov/show/NCT03937830	A2
11	KCT0004767	DDR-Umbrella study of DDR (DNA-Damage Response) targeting agents in advanced biliary tract cancer http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16022	A2
12	NCT04298021	DDR-Umbrella Study of DDR Targeting Agents in Advanced Biliary Tract Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT04298021	A2

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
13	NCT03482102	Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab and Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma and Biliary Tract Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT03482102	A2
14	NCT05451043	Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Propranolol and Chemotherapy for Treatment of Advanced Hepatopancreobiliary Tumors (BLOCKED) https://clinicaltrials.gov/show/NCT05451043	A2
15	NCT03473574	Durvalumab and Tremelimumab With Gemcitabine or Gemcitabine/Cisplatin Compared to Gemcitabine/Cisplatin in CCA Patients https://clinicaltrials.gov/show/NCT03473574	A2
16	NCT04989218	Durvalumab and Tremelimumab With Platinum-based Chemotherapy in Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ICC) https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989218	A2
17	NCT05640791	Durvalumab Combined With Chemotherapy Neoadjuvant Therapy of Biliary Tract Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT05640791	A2
18	NCT04301778	Durvalumab in Combination With a CSF-1R Inhibitor (SNDX-6532) Following Chemo or Radio-Embolization for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma https://clinicaltrials.gov/show/NCT04301778	A2
19	NCT03704480	Durvalumab Plus Tremelimumab Combination Immunotherapy With or Without Weekly Paclitaxel in Patients With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC) After Failure of Platinum-based Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/show/NCT03704480	A2
20	NCT03046862	Durvalumab(MEDI4736)/Tremelimumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin in Chemotherapy-naïve Biliary Tract Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT03046862	A3
21	KCT0004415	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor in localized biliary tract cancer http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=15128	A1
22	NCT03257761	Guadecitabine and Durvalumab in Treating Patients With Advanced Liver, Pancreatic, Bile Duct, or Gallbladder Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT03257761	A2
23	NCT04238637	Immunotherapy Combined With Y-90 SIRT Therapy in Advanced Stage Intrahepatic Biliary Tract Cancer (BTC) https://clinicaltrials.gov/show/NCT04238637	A3

#	Register-Nr.	Titel und URL	Ausschlussgrund
24	NCT05239169	Immunotherapy With Durva and Treme With or Without Capecitabine in Adjuvant Treatment for Biliary Tract Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT05239169	A2
25	KCT0006431	Maintenance olaparib vs olaparib plus durvalumab for DNA damage repair gene mutated biliary tract cancer with durable response to platinum-based chemotherapy https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=20098	A2
26	NCT04308174	Neoadjuvant Gemcitabine Plus Cisplatin With or Without Durvalumab in Resectable Biliary Tract Cancer https://clinicaltrials.gov/show/NCT04308174	A1
27	NCT05222971	Olaparib With or Without Durvalumab for DDR Gene Mutated Biliary Tract Cancer Following Platinum-based Chemotherapy https://clinicaltrials.gov/show/NCT05222971	A2
28	NCT04521686	Study of LY3410738 Administered to Patients With Advanced Solid Tumors With IDH1 or IDH2 Mutations https://clinicaltrials.gov/show/NCT04521686	A2
29	NCT03991832	Study of Olaparib and Durvalumab in IDH-Mutated Solid Tumors https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991832	A2
30	NCT04781192	The Purpose of This Trial is to Determine if Regorafenib Plus Durvalumab (MEDI4736) is Safe and Effective in Treatment of Chemo Refractory Advanced Biliary Tract Cancers https://clinicaltrials.gov/show/NCT04781192	A2
<p>¹ 4, der in EU-CTR und alle in der WHO-ICTRP identifizierten Studien wurden auch bereits bei clinicaltrials.gov identifiziert. Insgesamt wurden 27 Studien in der Registersuche identifiziert.</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TOPAZ-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin (Durvalumab + Gem/Cis) gegenüber Placebo in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin (Placebo + Gem/Cis) zur Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit vorher unbehandeltem, nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BTC.</p> <p>Die Studie war darauf ausgelegt die Überlegenheit hinsichtlich eines Vorteils im Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von Durvalumab + Gem/Cis versus Placebo + Gem/Cis bei Patient:innen mit vorher unbehandeltem, nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BTC zu demonstrieren.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (21. März 2019)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Anforderungen für die Behandlung über eine Progression hinaus, auf Nachfrage der <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>. <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit nach RECIST 1.1 definierter radiologischer Krankheitsprogression (PD), welche weiterhin die ihnen zugewiesene Behandlung nach eigenem und prüfärztlichem Ermessen (nach Konsultation mit AstraZeneca) erhalten, können eine Behandlung erhalten bis sie keinen klinischen Nutzen mehr daraus ziehen. Zudem sollte die Bildgebung zur Tumorevaluation bei einem maximalen Scan-Intervall von 8 Wochen für die Dauer der Behandlung fortgeführt werden, außer es tritt inakzeptable Toxizität auf oder ein anderes Abbruchkriterium wird erfüllt. • Die Entscheidung für die Behandlung über eine Progression hinaus sollte nach vorsichtiger Abwägung des daraus resultierenden klinischen Nutzens und des Risikos der zugewiesenen Behandlung, gefolgt von einer Diskussion und Übereinkunft zwischen den Prüfärzt:innen und den Patient:innen, getroffen werden.

		<p><u>Amendment 2 (18. September 2019)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung von Zielen und Endpunkten auf Nachfrage der FDA. • Update und Klarstellung des explorativen Ziels und Endpunktes Tumormutationslast (<i>Tumor Mutational Burden</i>, TMB) und Mikrosatelliteninstabilität (MSI). • Klarstellung des explorativen Ziels und Endpunktes ctDNA. • Update der Einschlusskriterien für Serumbilirubin, AST und ALT auf Empfehlung des <i>Steering Committees</i>. Die Änderung des Einschlusskriteriums für Bilirubin $\leq 2,5 \times$ ULN zu $\leq 2 \times$ ULN wurde vorgenommen, um Patient:innen mit einem besseren Zustand für die Studie zu rekrutieren. In Konsistenz mit anderen Durvalumab-Studien erlaubte ALT and AST $\leq 5 \times$ ULN den Einschluss von Patient:innen mit Lebermetastasen. • Einschlusskriterium für Patient:innen mit Virusinfektion hinzugefügt, um den Einschluss von Hepatitis-B-Virus-Träger:innen mit stabiler Behandlung/Krankheit zu ermöglichen. • Überarbeitung der Ausschlusskriterien vor dem Hintergrund des <i>Asian Investigators' Meeting</i> und der hohen Prävalenz von Hepatitis-B-Virus-Träger:innen in ostasiatischen Ländern. <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung des Ausschlusskriteriums für Patient:innen mit Hepatitis-B-Infektion. • Klarstellung der Ausschlusskriterien für aktive Infektionen mit Hepatitis C. • Entfernung des Punktes, dass für Patient:innen mit einer einzigen Zielläsion, bei welcher die Screening-Biopsie vor der Screening-Bildgebung zur Baseline-Tumorevaluation erfolgt, etwa zwei Wochen eingeräumt werden müssen, bevor die Bildgebung erfolgt. Dies geschah auf Empfehlung des <i>Investigators' Meeting</i>, da eine Stanzbiopsie die Bewertung der Tumor-Bildgebung nicht beeinflusst. • Entfernung, dass der Sponsor benachrichtigt werden muss, wenn die Verblindung aufgehoben wird. Dies geschah auf Empfehlung der <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> (MHRA), da die Entscheidung, die Verblindung aufzuheben eine unabhängige prüfärztliche Entscheidung ist und die Zustimmung von AstraZeneca somit nicht erforderlich ist. • Update der Anweisungen für die Erhebung von patientenberichteten Endpunkt (PRO)-Daten, um die <i>Compliance</i> von ePRO zu verbessern.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Informationen zu TMG wurden als Anhang, aufgrund eines neuen Templates für das klinische Studienprotokoll (CSP) von Durvalumab, zum Protokoll hinzugefügt. • Eine zusätzliche explorative genetische Testung wurde in Form einer <i>Buffy Coat Layer</i>-Probensammlung hinzugefügt, um tumorspezifische Mutationen für die explorativen Endpunkte MSI/TMB-Bewertung zu identifizieren. <p><u>Amendment 3 (17. April 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung des Stichprobenumfangs: Der Stichprobenumfang wurde aufgrund von aufkommenden Daten aus anderen Studien erhöht. Mitglieder des <i>Steering Committees</i> und Prüfärzt:innen befanden, dass ein <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,75 ebenfalls klinisch relevant und ein angemessenes Ziel sei. Der Stichprobenumfang der Studie wurde basierend auf der aktualisierten Annahme eines HR von 0,745 verändert. Ein erhöhter Stichprobenumfang in der China-Kohorte wurde vom Team China angefragt. Da der globale Stichprobenumfang vergrößert wurde, musste auch der Stichprobenumfang der China-Kohorte vergrößert werden, um die Wahrscheinlichkeit der Konsistenz zwischen der China-Kohorte und der globalen Kohorte zu gewährleisten. <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der statistischen Annahmen und des Stichprobenumfangs • Aktualisierung der randomisierten Patient:innen aus China in Übereinstimmung mit den globalen Patient:innen • Eine Überarbeitung der Interimsanalysen wurden aufgrund des veränderten Stichprobenumfangs vorgenommen. <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Population für Interimsanalyse (IA)-1 • Aktualisierung des Timings für IA-1 und IA-2 basierend auf dem veränderten Stichprobenumfang <p><u>Amendment 4 (07. Oktober 2020)</u></p> <p>Die Version 5.0 des klinischen Studienprotokolls vom 07. Oktober 2020 wurde wegen Fehlern in der Textformatierung, welche nach Finalisierung des Dokuments auffielen, nicht implementiert. Daher ist Version 6.0 des klinischen Studienprotokolls die Folgeversion von Version 4.0, in welchem alle Veränderungen implementiert wurden.</p> <p><u>Amendment 5 (28. Oktober 2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Informationsfraktion zum Gesamtüberleben (OS) bei IA-2 (auf 80 %) und der dazugehörigen Zahlen (Ereignisanzahl, Reife,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Signifikanzlevel, kritisches HR und <i>Timing</i> von IA-2). Eine verspätete Auftrennung der Überlebenskurven wird in Studien mit PD-L1 und Chemotherapie versus Chemotherapie alleine bei IA-2 häufig beobachtet. Die Informationsfraktion wurde daher erhöht, um eine adäquate <i>Follow-up-Zeit</i> und Ereignisanzahl für den Test auf Überlegenheit zu haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistische Überlegungen: Die Strategie, den <i>Log-Rank-Test</i> bei Interimsanalysen und den FH(0,1)-Test bei der finalen Analyse zu verwenden, liefert eine robuste statistische Aussagekraft in verschiedenen Szenarien, proportionale Risiken und verspätete Effekte inbegriffen. Der <i>Log-Rank-Test</i> ist der stärkste Ansatz für proportionale Risiken während der FH(0,1)-Test aussagekräftiger für verspätete Effekte ist. Zur finalen Analyse ist die Datenreife hoch und folglich die <i>Weight Function</i> des FH(0,1)-Tests stabil. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Power calculations</i> für FH(0,1) hinzugefügt und Klarstellung, dass andere Kalkulationen zum <i>Log-Rank-Test</i> gehören. • Aktualisierung des Absatzes zum Cox-Sensitivitäts-Modell für das Gesamtüberleben zur finalen Analyse (FA). Stratifizierter <i>Log-Rank-Test</i> wurde nach Rücksprache mit FDA als Sensitivitätsmodell für den p-Wert zur finalen Analyse (FA) hinzugefügt und eine Begründung für die Verwendung des FH(0,1)-Tests an Stelle eines Log-Rank-Tests zur FA wurde eingeschlossen. • Nach FDA-Feedback wurde die Analysemethode der Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) von einer logistischen Regression zu einem stratifizierten CMH-Test geändert. • Methoden zur Multiplizitätssteuerung: Klarstellung der statistischen Signifikanzfeststellung zur FA mit dem FH(0,1)-Test. Abbildung 3 wurde nach Abänderung der Testmethode für das OS zur FA zum FH(0,1)-Test gelöscht. • Details zur Schadensbegrenzung wurden für den Fall einer Studienunterbrechung aufgrund ziviler Krisen, Naturkatastrophen oder Gesundheitskrisen wie der COVID-19-Pandemie hinzugefügt. <ul style="list-style-type: none"> • Details zur Schadensbegrenzung als Unterabsatz hinzugefügt, für den Fall einer Studienunterbrechung aufgrund ziviler Krisen, Naturkatastrophen oder Gesundheitskrisen wie der COVID-19-Pandemie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Details zur Schadensbegrenzung als Anhang hinzugefügt, für den Fall einer Studienunterbrechung aufgrund ziviler Krisen, Naturkatastrophen oder Gesundheitskrisen wie der COVID-19-Pandemie hinzugefügt (Gilt nicht für IA-1 CSR, da nach dem Datenschnitt implementiert). <p><u>Änderungen geplanter Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen des statistischen Analyseplans (SAP) von Version 2 zu Version 6 (August 2020 bis Oktober 2021) wurden aus Konsistenzgründen mit der aktuellen Version des CSP implementiert. Folgende Abweichungen sind hier hervorzuheben: <ul style="list-style-type: none"> • Alle Analysen zu PRO wurden anhand des PRO-Analysesets und nicht der FAS-Population vorgenommen, wie im CSP beschrieben. • Für die <i>Disease Control Rate</i> (DCR) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese als nicht informativ angesehen wurden. • Sensitivitätsanalysen für die, über ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR) erhobene, ORR und DoR (Dauer des Ansprechens; <i>Duration of Response</i>) bei Patient:innen mit einer <i>Follow-up-Zeit</i> von 32 Wochen wurden nicht durchgeführt, da BICR-Daten nur bis zur IA-1 erhoben werden. • Zusätzliche Analysen nach Aufhebung der Verblindung der Studiendaten wurden durchgeführt, um einzelne Ergebnisse näher zu untersuchen oder um Darstellungen zu ermöglichen, die leichter zu interpretieren sind. Die folgenden <i>post hoc</i> Analysen wurden zusätzlich durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Zum OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Darstellung der <i>kernel-smoothed</i> Schätzer der <i>Hazard</i>-Funktion über die Zeit, um die Abweichung von proportionalen <i>Hazards</i> aufzuzeigen. ○ Darstellung des Gesamtüberlebens nach bestätigtem objektivem Ansprechen (RECIST 1.1, pro Prüfärzt:in) ○ Erstellung eines <i>Forest-Plot</i> des HR nach zusätzlichen PD-L1-Tumor- und/oder Immunzellpositivität (TIP) <i>cut-offs</i> (5 %, 10 %) • Erstellung eines <i>Forest-Plots</i> zum HR der ORR nach Subgruppe zur visuellen Darstellung dieser präspezifizierten Subgruppenanalyse • Erstellung eines <i>Waterfall-Plots</i> zum DoR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Darstellung demographischer Charakteristika und Krankheitscharakteristika (einschließlich Stratifizierungsfaktoren anhand des eCRF) nach Region (Asien versus Rest der Welt) • Die Zeit bis zum Therapieabbruch für Patient:innen mit ursächlich bedingten UE, welche zum Abbruch jedweder Behandlung führten, wurde dargestellt • Die Möglichkeit der Hepatitis-Reaktivierung wurde anhand von Änderungen der viralen Last bei Patient:innen mit Hepatitis B oder C evaluiert. • Zusätzliche Daten pro Patient:in wurden zur Verfügung gestellt, um in bestimmten Fällen Klarheit zu schaffen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zu einer unterzeichneten Einverständniserklärung in der Lage, wobei die Einhaltung der in dem Formular der Einverständniserklärung (ICF) und im Prüfplan aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen eingeschlossen sind. 2. Vorlage eines unterzeichneten und datierten schriftlichen ICF vor allen vorgeschriebenen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. 3. Vorlage einer unterzeichneten und datierten schriftlichen Einverständniserklärung vor der Entnahme von Proben für eine optionale genetische Analyse. 4. Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. Bei Patient:innen im Alter von $<$ 20 Jahren, die in Japan eingeschlossen wurden, musste eine schriftliche Einverständniserklärung des:der Patient:in und der gesetzlich anerkannten Vertretung vorliegen. 5. Histologisch bestätigtes, inoperables fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom der Gallenwege, einschließlich Cholangiokarzinom (intrahepatisch oder extrahepatisch) und Gallenblasenkarzinom. 6. Geeignet waren Patient:innen mit einer zuvor unbehandelten Erkrankung, die bei der Erstdiagnose inoperabel oder metastasiert war. 7. Geeignet waren Patient:innen, die $>$ 6 Monate nach einer Operation mit kurativer Absicht und, falls vorhanden, $>$ 6 Monate nach Abschluss einer adjuvanten Therapie (Chemotherapie und/oder Bestrahlung) ein Krankheitsrezidiv entwickelten. 8. WHO/ECOG-PS von 0 oder 1 bei Einschluss 9. Mindestens eine Läsion, die bei Studienbeginn als RECIST-1.1-Zielläsion eingestuft wurde. 10. Keine vorherige Exposition gegenüber einer immunvermittelten Therapie, einschließlich, aber nicht beschränkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf andere Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- und Anti-PD-L2-Antikörper, mit Ausnahme therapeutischer Krebsimpfstoffe.</p> <p>11. Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, definiert wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin ≥ 9 g/dL. • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$. • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$. • Serum-Bilirubin $\leq 2 \times ULN$; Dies galt nicht für Patient:innen mit bestätigtem Gilbert-Syndrom. Jede klinisch signifikante Gallenobstruktion sollte vor der Randomisierung behoben sein. Hinweis: Eine wesentliche Änderung wurde im TOPAZ-1-CSP Version 3, 18. September 2019, eingeführt; zuvor war Serum-Bilirubin $\leq 2,5 \times ULN$ und die Anforderung der Behebung einer "signifikanten Gallenobstruktion" wurde hinzugefügt. • ALT and AST $\leq 2,5 \times ULN$; bei Patient:innen mit Lebermetastasen ALT und AST $\leq 5 \times ULN$. Hinweis: Dieses Kriterium wurde angepasst, um die Aufnahme von Patient:innen mit Lebermetastasen zu ermöglichen, die im TOPAZ-1-CSP Version 3, 18. September 2019, aufgenommen werden sollen. • Creatinine Clearance (CrCl) > 50 mL/min pro 24 Stunden Urin oder berechnet nach Cockcroft-Gault (unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts): <ul style="list-style-type: none"> ○ Männer: $CrCl \text{ (mL/min)} = (\text{Gewicht [kg]} \times [140 - \text{Alter}]) / (72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dL]})$. ○ Frauen: $CrCl \text{ (mL/min)} = (\text{Gewicht [kg]} \times [140 - \text{Alter}] \times 0,85) / (72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dL]})$ <p>12. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen haben.</p> <p>13. Körpergewicht > 30 kg.</p> <p>14. Männlich oder weiblich</p> <p>15. Die Patient:innen mussten eine kürzlich durchgeführte Tumorbiopsie oder eine verfügbare ungefärbte archivierte Tumorgewebeprobe in einer für die Analyse ausreichenden Menge (≤ 3 Jahre vor dem Screening entnommen) bereitstellen. Die für die Biopsie zu verwendenden Tumorkläsionen waren nicht diejenigen, die als RECIST-Zielläsionen verwendet wurden, es sei denn, es gab keine anderen für die Biopsie geeigneten Läsionen.</p> <p>16. Patient:innen mit einer HBV-Infektion (gekennzeichnet durch positives HBsAg und/oder Anti-HBc mit nachweisbarer HBV-DNA [≥ 10 IU/mL oder über der Nachweisgrenze des lokalen Labors]) mussten vor der Randomisierung gemäß der institutionellen Praxis eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>antivirale Therapie erhalten, um eine angemessene virale Suppression zu gewährleisten. Die Patient:innen mussten die antivirale Therapie während der gesamten Studiendauer und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beibehalten. Patient:innen, die positiv auf Anti-HBc getestet wurden und deren HBV-DNA nicht nachweisbar war (< 10 IU/mL oder unter der Nachweisgrenze des lokalen Labors), benötigten keine antivirale Therapie, es sei denn, im Verlauf der Behandlung überschritt die HBV-DNA 10 IU/mL oder erreichte die Nachweisgrenzen des lokalen Labors.</p> <p>Patient:innen mit aktiver Koinfektion von HBV und HCV, nachgewiesen durch positive Anti-HCV-Antikörper, und mit aktiver Koinfektion von HBV und Hepatitis-D-Virus waren nicht teilnahmeberechtigt. Hinweis: Dieses Kriterium wurde hinzugefügt, damit HBV-Träger mit stabiler Behandlung/stabilem Zustand in das TOPAZ-1-CSP Version 3 vom 18. September 2019 aufgenommen werden können.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ampulläres Karzinom 2. Vorgeschichte der allogenen Organtransplantation 3. Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen [z. B. Colitis oder Morbus Crohn], Divertikulitis [mit Ausnahme der Divertikulose], systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose-Syndrom oder Wegener-Syndrom [Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis, Uveitis usw.]). Ausgenommen von diesem Kriterium war folgendes: <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit Vitiligo oder Alopezie. • Patient:innen mit Hypothyreose (z. B. nach Hashimoto-Syndrom), die stabil auf Hormonersatz eingestellt sind. • Jegliche chronische Hauterkrankung, die keine systemische Therapie erfordert. • Patient:innen, die in den letzten 5 Jahren keine aktive Erkrankung hatten, können in die Studie aufgenommen werden, jedoch nur nach studienärztlicher Rücksprache. • Patient:innen mit Zöliakie, die allein durch eine Diät kontrolliert wird. 4. Unkontrollierte Begleiterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf andauernde oder aktive Infektionen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, aktive interstitielle Lungenerkrankung, schwere chronische gastrointestinale Erkrankungen, die mit Durchfall einhergehen, oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einhaltung der Studienanforderungen einschränken, das Risiko des Auftretens von unerwünschten Ereignissen wesentlich erhöhen oder die Fähigkeit des:der Patient:in für eine schriftliche Einverständniserklärung einschränken.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Vorgeschichte eines anderen primären Malignoms, ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> • Malignom, das in kurativer Absicht behandelt wurde und bei dem ≥ 5 Jahre vor der ersten Dosis des Prüfpräparats keine aktive Erkrankung bekannt ist und bei dem ein geringes potenzielles Risiko für ein Wiederauftreten besteht. • Adäquat behandelter Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Krankheitsanzeichen. • Adäquat behandeltes <i>Carcinoma in situ</i> ohne Krankheitsanzeichen. 6. Vorgeschichte einer leptomeningealen Karzinomatose 7. Vorgeschichte einer aktiven primären Immundefizienz 8. Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose (klinische Bewertung mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und radiografischem Befund sowie Tuberkulostest entsprechend der örtlichen Praxis) oder HIV (positive HIV 1/2-Antikörper). Hinweis: Dieses Kriterium wurde aktualisiert, damit HBV-Träger mit stabiler Behandlung/Zustand in das TOPAZ-1-CSP Version 3 vom 18. September 2019 aufgenommen werden können. 9. Jegliche nicht beseitigte Toxizität NCI-CTCAE Grad ≥ 2 aus einer früheren Krebstherapie, mit Ausnahme von Alopezie, Vitiligo und den in den Einschlusskriterien definierten Laborwerten. <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit Neuropathie Grad ≥ 2 wurden nach studienärztlicher Rücksprache von Fall zu Fall beurteilt. • Patient:innen mit irreversiblen Toxizitäten, bei denen nicht davon auszugehen ist, dass sie durch die Behandlung mit Durvalumab verschlimmert werden, wurden nur nach Rücksprache mit dem Studienarzt aufgenommen. 10. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression (einschließlich asymptomatischer und angemessen behandelter Erkrankungen). Bei Patient:innen mit Verdacht auf Hirnmetastasen sollte vor Studienbeginn eine MRT- (bevorzugt) oder CT-Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise mit intravenösem Kontrastmittel, durchgeführt worden sein. 11. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eine der Studienbehandlungen oder einem Bestandteil der Studienbehandlung. 12. Jegliche gleichzeitige Chemotherapie, Prüfmedikation, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die gleichzeitige Anwendung einer Hormontherapie für nicht krebsbedingte Erkrankungen (z. B. Hormonersatztherapie) war zulässig.</p> <p>13. Strahlentherapie, einschließlich palliativer Bestrahlung, war vor der Studie nicht erlaubt, mit Ausnahme von Bestrahlungen, die im Rahmen einer adjuvanten Behandlung durchgeführt wurden.</p> <p>14. Erhalt eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparats. Es ist zu beachten, dass Patient:innen, die in die Studie aufgenommen wurden, während der Behandlung mit dem Prüfpräparat und bis zu 30 Tage nach der letzten Prüfpräparat-Dosis keinen Lebendimpfstoff erhalten haben sollten.</p> <p>15. Größere chirurgische Eingriffe (gemäß prüfärztlicher Definition) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Prüfpräparat-Dosis. Es ist zu beachten, dass kleinere chirurgische Eingriffe an isolierten Läsionen in palliativer Absicht akzeptabel waren, wenn sie mehr als 14 Tage vor der ersten Prüfpräparat-Dosis durchgeführt wurden.</p> <p>16. Patient:innen, die zuvor eine immunvermittelte Therapie erhalten haben, einschließlich, aber nicht beschränkt auf andere Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-CTLA-4-Therapien.</p> <p>17. Vorherige lokoregionale Therapie wie Radioembolisation.</p> <p>18. Derzeitige oder frühere Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Durvalumab-Dosis. Ausgenommen von diesem Kriterium war folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intranasale, inhalative oder topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion). • Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen, die 10 mg/Tag Prednison oder dessen Äquivalent nicht überschreiten. • Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Prämedikation vor CT-Untersuchungen). <p>19. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem in den letzten 3 Monaten verabreichten Prüfpräparat.</p> <p>20. Vorherige Prüfpräparat-Zuweisung in der vorliegenden Studie.</p> <p>21. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, es sei denn, es handelt sich um eine klinische Beobachtungsstudie (nicht-interventionell) oder um die Nachbeobachtungsphase einer interventionellen Studie.</p> <p>22. Vorherige Randomisierung der Behandlung mit in einer vorangegangenen klinischen Studie zu Durvalumab, unabhängig von der Gruppenzuordnung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>23. Weibliche Patient:innen, die schwanger waren oder stillten, oder männliche oder weibliche Patient:innen im fortpflanzungsfähigen Alter, die nicht bereit waren, eine wirksame Verhütungsmethode vom Screening bis 180 Tage nach der letzten Dosis von Gem/Cis oder 90 Tage nach der letzten Dosis von Durvalumab oder Placebo-Monotherapie anzuwenden.</p> <p>24. Prüfvärztliche Beurteilung, dass der:die Patient:in nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der:die Patient:in die Prozeduren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhält.</p> <p>25. Genetische Forschungsstudie (fakultativ). Zu den Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der optionalen DNA-Genforschungskomponente der Studie gehörten die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere allogene Knochenmarkstransplantation. • Nicht-Leukozyten-dezimierte Vollbluttransfusion innerhalb der 120 Tage der Sammlung genetischer Proben. <p>26. Aktive Infektion mit Hepatitis C, nachgewiesen durch nachweisbare HCV-RNA in einem lokalen Labor. Patient:innen, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden, konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn keine HCV-RNA nachweisbar war. Hinweis: Dieses Kriterium wurde angepasst, um den Ausschluss von Patient:innen mit aktiver HCV-Infektion im TOPAZ-1-CSP Version 3, 18 September 2019, klarzustellen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Es wurden Patient:innen aus 17 Ländern randomisiert: Asien (499 Patient:innen: China [130], Südkorea [120], Thailand [83], Japan [78], Taiwan [60], Indien [24] und Hongkong [4]), Europa (215 Patient:innen: Frankreich [47], Großbritannien [47], Polen [34], Italien [31], Russland [25], Türkei [18] und Bulgarien [13]), Nordamerika (65 Patient:innen: alle Zentren in den USA) und Südamerika (31 Patient:innen: Argentinien [22] und Chile [9]).</p> <p>In die für dieses Dossier durchgeführten Analysen wurden nicht nur die individuellen Patientendaten von Patient:innen der primär für die Studienergebnisse relevanten globalen Kohorte der Studie TOPAZ-1 einbezogen, sondern außerdem Daten zusätzlicher Patient:innen, die in Zentren in China behandelt wurden (China-Erweiterungskohorte). Im vorliegenden Dossier wird die gepoolte Analyse dargestellt. Für die globale Kohorte liegt ein klinischer Studienbericht vor [43]. Die China-Erweiterungskohorte wird nach den Anforderungen der China Food and Drug Administration separat ausgewertet, es liegt jedoch kein separater klinischer Studienbericht vor.</p>

5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Studienarm A: Durvalumab + Gem/Cis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durvalumab (1.500 mg) i. v. Infusion gefolgt von • Gemcitabin (1.000 mg/m² KOF) und Cisplatin (25 mg/m² KOF) i. v. Infusion <p>Durvalumab + Gem/Cis wird alle 3 Wochen für bis zu 8 Zyklen verabreicht. Durvalumab wird hierbei an Tag 1 jedes dreiwöchigen Zyklus verabreicht, während Gem/Cis an Tag 1 und Tag 8 eines jeden Zyklus gegeben wird. Nach Abschluss der Behandlung mit Gem/Cis wird Durvalumab als Monotherapie einmal alle 4 Wochen bis zur klinischen Progression (oder RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression) verabreicht, außer es kommt zu inakzeptabler Toxizität, das Einverständnis wird widerrufen oder ein anderes Abbruchkriterium wird erfüllt.</p> <p><u>Studienarm B: Placebo + Gem/Cis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo sterile Lösung mit 0,9 % (w/v) Kochsalzlösung oder 5 % (w/v) Dextrose entsprechend des Volumens, was im Durvalumab-Studienarm gegeben wurde via i. v. Infusion gefolgt von • Gemcitabin (1.000 mg/m² KOF) und Cisplatin (25 mg/m² KOF) i. v. Infusion <p>Placebo + Gem/Cis wird alle 3 Wochen für bis zu 8 Zyklen verabreicht. Placebo wird hierbei an Tag 1 jedes dreiwöchigen Zyklus verabreicht, während Gem/Cis an Tag 1 und Tag 8 eines jeden Zyklus gegeben wird. Nach Abschluss der Behandlung mit Gem/Cis wird Placebo als Monotherapie einmal alle 4 Wochen bis zur klinischen Progression (oder RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression) verabreicht, außer es kommt zu inakzeptabler Toxizität, das Einverständnis wird widerrufen oder ein anderes Abbruchkriterium wird erfüllt.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Fällt das Körpergewicht eines:r Patient:in auf ≤ 30 kg, wird eine gewichtsbasierte Dosierung äquivalent zu 20 mg/kg Durvalumab oder Placebo alle 3 Wochen (mit Gem/Cis) oder alle 4 Wochen (während der Monotherapie) nach Konsultation zwischen Prüfärzt:in und Studienarzt:in verabreicht. Dies wird beibehalten bis sich das Körpergewicht auf über 30 kg erhöht. Ab diesem Zeitpunkt wird die Fix-Dosis von 1.500 mg Durvalumab oder Placebo alle 3 oder 4 Wochen verabreicht.</p> <p>Infusionen konnten zeitweise unterbrochen, ausgelassen oder verzögert werden. Dosisreduktionen waren für Gemcitabin und Cisplatin erlaubt, nicht aber für Durvalumab oder Placebo.</p> <p>Während der Behandlungsphase können Patient:innen mit initialer nach RECIST 1.1-definierter radiologischer Krankheitsprogression, welche klinisch stabil sind, die Behandlung nach eigenem und prüfärztlichem Ermessen fortführen, solange dies als klinischer Nutzen für den:die Patient:in erachtet wird. Patient:innen mit schneller</p>
---	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumorprogression oder mit symptomatischer Progression, bei welchen dringend ein medizinisches Eingreifen erforderlich ist, sind nicht geeignet die Behandlung mit Durvalumab (oder Placebo) fortzuführen.</p> <p>Wird die Behandlung mit Gem/Cis aufgrund von ursächlicher Toxizität vor Abschluss von Zyklus 8 abgebrochen, kann nach prüfärztlichem Ermessen die Behandlung mit Durvalumab- oder Placebo-Monotherapie (alle 4 Wochen) fortgeführt werden, sobald sich die Toxizität auf \leq Grad 2 abschwächt. Von Fall zu Fall ist dies auch vor Erreichen von Toxizitätsgrad 2 oder weniger möglich, wenn nach prüfärztlicher Meinung der:die Patient:in bereit ist erneut mit der Behandlung zu beginnen und dies von AstraZeneca genehmigt wird.</p> <p>Wird die Behandlung mit Durvalumab oder Placebo aufgrund von ursächlicher Toxizität während der ersten 8 Zyklen unter Behandlung mit Durvalumab oder Placebo in Kombination mit Gem/Cis abgebrochen, führt dies zum Ausschluss aus von der Studienbehandlung, zur Durchführung einer Behandlungsabbruchvisite und zum Eintritt in die <i>Follow-up</i>-Phase. Eine nachfolgende Krebsbehandlung wird bis zum Erreichen eines Toxizitätsgrades von 2 oder weniger ausgesetzt. Nach prüfärztlichem Ermessen kann die Therapie mit Gem/Cis nach Studienabbruch als Krebsbehandlung fortgesetzt werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit im Studienarm A im Vergleich zum Studienarm B hinsichtlich des OS bei Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC in der Erstlinie. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit in Studienarm A gegenüber Studienarm B hinsichtlich progressionsfreiem Überleben (PFS), ORR und DoR bei Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC in der Erstlinie. • Für IA-1: Resümee der Wirksamkeit in Studienarm A im Vergleich zu Studienarm B hinsichtlich ORR und DoR bei Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC in der Erstlinie. • Untersuchung krankheitsspezifischer Symptome, Auswirkungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21) • Untersuchung der Wirksamkeit in Studienarm A im Vergleich zu Studienarm B gemäß PD-L1-Expression. • Untersuchung der PK von Durvalumab in Kombination mit Gem/Cis (Serumkonzentration von Durvalumab) • Untersuchung der Immunogenität von Durvalumab durch den Bericht mehrstufiger Ergebnisse der <i>anti drug antibodies</i> (ADAs) •

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sicherheits-Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit in Studienarm A im Vergleich zu Studienarm B bei Patient:innen mit fortgeschrittenem BTC in der Erstlinie (UEs, körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen, WHO/ECOG PS, EKG und Vitalzeichen) <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit in Studienarm A im Vergleich zu Studienarm B anhand von ausgewählten Biomarkern (zum Beispiel TMB und MSI), welche potentiell mit der Wirkstoffaktivität korrelieren oder Patient:innen identifizieren könnten, welche auf eine Behandlung ansprechen. • Untersuchung von Kreislauf-basierten Biomarkern und deren Assoziation mit Wirksamkeitsparametern wie ctDNA, nichtzutreffend für China (separat vom CSR berichtet) • Untersuchung der patientenberichteten Verträglichkeit der Behandlung durch PRO-CTCAE und eine globale Beurteilung der Verträglichkeit (QLQ-BIL21-Item 49) • Untersuchung des ganzheitlichen Patienteneindrucks der Schwere der Krebs Symptome (<i>Patient's Global Impression of Severity</i>, PGIS) • Untersuchung der Auswirkungen der Behandlung und des Krankheitsstatus auf den Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L • Untersuchung der Auswirkungen der Behandlung und der Krankheit auf die Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen (HOSPAD <i>module</i>; separat vom CSR berichtet)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie sah vor etwa 672 Patient:innen (336 Patient:innen pro Behandlungsgruppe) in der globalen Kohorte zu randomisieren.</p> <p>Das primäre Zielkriterium der Studie war die Bestätigung der Überlegenheit von Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis hinsichtlich des OS bei Patient:innen, welche eine Erstlinientherapie für das fortgeschrittene BTC erhielten.</p> <p>Die Hypothese eines verbesserten OS kann anhand der globalen Kohorte bestimmt werden, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etwa 397 OS-Ereignisse über die Behandlungsarme Durvalumab + Gem/Cis und Placebo + Gem/Cis eingetreten sind (59 % Reife; IA-2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Etwa 496 OS-Ereignisse über die Behandlungsarme Durvalumab + Gem/Cis und Placebo + Gem/Cis eingetreten sind (74 % Reife; FA)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>ORR/DoR-Interimsanalyse (IA-1): abgeschlossen</u></p> <p>Die IA-1 (durchgeführt im März 2021) umfasste 685 randomisierte Patient:innen und wurde durchgeführt nachdem die Randomisierung zur globalen Kohorte abgeschlossen war und 369 randomisierte Patient:innen umfasste, welche für mindestens 32 Wochen nachverfolgt werden konnten (d. h. bei Randomisierung \geq 32 Wochen vor dem IA-1-Datenschnitt am 18. Dezember 2020).</p> <p>Das Ziel der IA-1 war die Bewertung der Wirksamkeit von Durvalumab + Gem/Cis bezüglich der klinischen Aktivität (gemessen anhand von ORR und DoR über BICR) auf Basis aller Patient:innen, welche mindestens 32 Wochen vor dem Datenschnitt zu IA-1 in der globalen Kohorte randomisiert wurden (FAS 32 Wochen). Die IA-1 wurde durchgeführt nachdem der letzte Patient in der globalen Kohorte randomisiert wurde. Dieser Datenschnitt (18. Dezember 2020) erfüllte auch die Mindestanforderung von mindestens 200 randomisierten Patient:innen, welche für 32 Wochen nachverfolgt werden konnten. Ein geringerer alpha-Wert von 0,001 wurde für IA-1 festgelegt.</p> <p><u>OS-Interimsanalyse (IA-2)</u></p> <p>Die IA-2 OS-Analyse wurde durchgeführt als 424 der 496 für die finale Analyse erwarteten OS Ereignisse (61,9 % Gesamtreife für OS) eingetreten waren.</p> <p>Das primäre Ziel der IA-2 (Datenschnitt 11. August 2021) war die Bewertung der Überlegenheit von Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis hinsichtlich des OS.</p> <p>Anhand der <i>Lan-DeMets-Alpha</i>-Ausgabefunktion wurden die O'Brien-Fleming-Grenzen abgeschätzt, um eine strenge Kontrolle des Fehlers vom Typ 1 zu gewährleisten (mit einem 2-seitigen Interims-p-Wert von $< 0,0300$ für den Behandlungsvergleich). Da das OS zur IA-2 statistische Signifikanz erreichte, wurden die Signifikanzlevel des PFS zu IA-2 für den <i>Log-Rank</i>-Test basierend auf der <i>Lan-DeMets-Alpha</i>-Ausgabefunktion abgeleitet, welche <i>Pocock</i>-Grenzen approximiert. Dies hält den Fehler vom Typ 1 stark auf einem Niveau von 0,049 (2-seitig).</p> <p><u>6,5-Monats-Update</u></p> <p>Der Datenschnitt zum 6,5-Monats-Update mit Analysen zum OS und zur Sicherheit erfolgte am 25. Februar 2022, nach 6,5 Monaten zusätzlicher Nachbeobachtung im Anschluss an den zweiten Datenschnitt. Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts betrug die Gesamtreife für das OS 76,9 %.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>China-Erweiterungskohorte</u></p> <p>Für die China-Erweiterungskohorte erfolgte der durch das OS-getriebene Datenschnitt am 14. Oktober 2022.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p> <p>Die Studie kann abgebrochen werden, wenn nach Einschätzung von AstraZeneca die Studienteilnehmer wegen klinisch signifikanter Erkenntnisse einem nicht gerechtfertigten Risiko ausgesetzt sind.</p> <p>Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee, IDMC</i>) bestehend aus unabhängigen Experten wird einberufen und trifft sich etwa alle 6 Monate um die Sicherheitsbewertung zu überprüfen und um Empfehlungen bezüglich der Weiterführung, Verbesserung oder Beendigung der Studie basierend auf den Sicherheitserkenntnissen zu geben. Für die Interimsanalysen überprüft das IDMC die unverblindeten Daten zur Wirksamkeit. Die formale Implementierung und Kommunikation der Empfehlungen des IDMC wird durch das <i>Executive Committee</i> von AstraZeneca durchgeführt, welches in keinem Verhältnis zum Studienteam steht.</p> <p>Eine Interimssicherheitsprüfung wird vom IDMC durchgeführt. Die Empfehlungen des IDMC offenbaren nicht die Ergebnisse der Analysen, sondern werden in der Form „fortsetzen/modifizieren/Empfehlung einer vorzeitigen Abgabe/beenden“ gegeben.</p> <p>Die Studie kann auch basierend auf den Erkenntnissen der Interimssicherheitsanalyse des IDMC beendet werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgt über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Zur Randomisierung erhält der:die Prüfärzt:in oder eine entsprechend geschulte Vertretung eine eindeutige Randomisierungsnummer über das IVRS/IWRS. Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Für jedes Stratum wird eine Randomisierungsliste erstellt. Es wird eine Blockrandomisierung verwendet und alle Zentren verwenden die gleiche Liste, um ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Patient:innen, die jedem Behandlungsarm zugewiesen sind, zu minimieren.</p> <p>Die Randomisierung wird stratifiziert nach Krankheitsstatus (initial inoperabel versus Rezidivkrankung) und primärer Tumorklassifikation (iCCA versus eCCA versus GBC). Das Zuteilungsverhältnis beträgt 1:1.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation wird durch das Randomisierungsschema des IVRS/IWRS festgelegt. Die Patient:innen werden entsprechend der Vorschriften des jeweiligen Landes in das IVRS/IWRS aufgenommen. Die Randomisierungsnummern werden streng sequentiell innerhalb jedes Stratum vergeben, wenn Patient:innen für die Randomisierung infrage kommen. Das IVRS/IWRS stellt die Kit-Identifikationsnummer zur Verfügung, die dem:der Patient:in bei der Randomisierungsvisite und allen folgenden Behandlungsvisiten zugewiesen wird.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgt über ein IVRS/IWRS. Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Zur Randomisierung erhält der:die Prüfärzt:in oder eine entsprechend geschulte Vertretung eine eindeutige Randomisierungsnummer über das IVRS/IWRS sobald bestätigt wurde, dass der:die Patient:in geeignet ist. Die Nummern beginnen bei 001 und werden streng sequentiell zugewiesen, wenn Patient:innen zur Aufnahme in die Studie geeignet sind. Das IVRS/IWRS teilt geeignete Patient:innen einer von 2 Behandlungsgruppen zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	A) Ja B) Ja C) Ja Die Studie wird doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums werden bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab/Placebo verblindet und bleiben bezüglich der zugewiesenen Behandlung aller Patient:innen über den gesamten Studienverlauf verblindet. Um die Verblindung beizubehalten, wird für eine ansonsten nicht involvierte dritte Partei (z. B. der:die unverblindete Apotheker:in) bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab/Placebo die Verblindung aufgehoben. Diese Partei wird Durvalumab oder Placebo für die Patient:innen entsprechend des Randomisierungsschemas und des IVRS zubereiten. (Nur der:die unverblindete Apotheker:in kennt die Details bezüglich der Zuteilung zu Randomisierung/Behandlung.) Das IVRS/IWRS stellt dem:der unverblindeten Apotheker:in die Identifikationsnummer zur Verfügung, welche dem:der Patient:in bei der Dosierungsvisite zuzuordnen ist. Die Apotheker:innen werden für die Zubereitung von Durvalumab/Placebo spezifisch instruiert und können erkennen, wenn die doppelte Verblindung gefährdet oder verletzt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Kit-Nummern des entsorgten Durvalumabs werden von den Apotheker:innen aufgezeichnet und von einer unverblindeten beobachtenden Person beaufsichtigt. Anderes Personal des Studienzentrums und andere beobachtete Personen haben keinen Zugang zu den Kit-Nummern betreffenden Informationen. Der verblindete und unverblindete Zugang wird über das IVRS/IWRS kontrolliert.</p> <p>Kein Mitglied des erweiterten Studienteams von AstraZeneca, der Studienzentren oder verblindeter Vertragsforschungsorganisationen, welche Daten verarbeiten, hat Zugriff auf das Randomisierungsschema bis zum Zeitpunkt der finalen Datenanalyse (zum Beispiel die primäre Analyse des OS) oder jeglicher Interimsanalyse, bei der die Entscheidung getroffen wird, die Studienverblindung aufzuheben. Ausnahmen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relevante Personen in der pharmazeutischen Entwicklungsversorgungskette bei AstraZeneca • oder deren Beauftragte, wenn die Information notwendig für die Verpackung der Studienbehandlung ist, • die Abteilung für Arzneimittelsicherheit bei AstraZeneca • und die Apotheker:innen, welche die Studienbehandlung am Studienort ausgeben <p>Prüfärzt:innen werden von der Verblindung bezüglich der Behandlungszuteilung nur im Falle eines medizinischen Notfalls entbunden. Die Behandlungsschlüssel und -ergebnisse werden strikt AstraZeneca intern gehalten, um die Integrität der Verblindung zu schützen und so eine potentielle Voreingenommenheit bei der Datenverarbeitung zu minimieren.</p> <p>Dem IDMC werden unverblindete Daten für dessen Review zur Verfügung gestellt, aber Mitarbeiter:innen von AstraZeneca und die in der Studie involvierten Prüfärzt:innen bleiben verblindet.</p> <p>Für den Fall, dass die Behandlungszuteilung eines:einer Patient:in Prüfärzt:innen oder anderen Studienmitarbeiter:innen, welche im Umgang mit Studienpatient:innen involviert sind, bekannt wird oder offenbart werden muss, um einzelne Patient:innen im Rahmen eines UE zu behandeln, muss der Sponsor sofort vom dem:der Prüfärzt:in informiert werden, wenn möglich vor Aufhebung der Verblindung. Das IVRS/IWRS wird mit Instruktionen zur Aufhebung der Verblindung programmiert. Die Verblindung kann aufgehoben werden, wenn es nach prüfärztlicher Meinung im Interesse des:der Patient:in liegt, dass der:die Prüfärzt:in die zugeteilte Studienbehandlung kennt. In diesem Fall muss der Sponsor innerhalb von 24 Stunden nach Aufhebung der Verblindung benachrichtigt werden. Das Datum und der Grund für die Aufhebung der Verblindung muss in der <i>Source Documentation</i> und dem eCRF vermerkt werden, soweit zutreffend. Die Aufhebung der Studienverblindung sollte nicht erfolgen bis die Datenbank verschlossen ist und alle Entscheidungen bezüglich der Auswertbarkeit von Daten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jedes:jeder einzelnen Patient:in getroffen und dokumentiert wurden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nach Zubereitung durch unverblindeten Apotheker:innen und vor Herausgabe an anderes Studienpersonal soll der Infusionsbeutel mit einer durchscheinenden oder undurchsichtigen Hülle überzogen werden. Die Hülle sollte befestigt sein (z. B. durch Tackern oder Hitzeversiegelung), um die doppelte Verblindung aufrecht zu erhalten. Sobald die Infusion der Studienmedikation abgeschlossen ist, muss der Infusionsbeutel zusammen mit der Hülle in Position entsorgt werden, um sicher zu stellen, dass die Verblindung aufrechterhalten wird.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Analysen waren prädefiniert. Fehlende Sicherheitsdaten wurden generell nicht imputiert.</p> <p>Die wichtigsten Analysepopulationen umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>FAS</u>: Alle randomisierten Patient:innen (wie randomisiert, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung) • <u>Sicherheitsanalyset</u>: Alle Patient:innen, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (wie behandelt, Patient:innen mit jeglicher Dosierung von Durvalumab wurde in der Durvalumab + Gem/Cis Gruppe berichtet) • <u>PK-Analyset</u>: Alle Patient:innen, wie behandelt, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation entsprechend des Protokolls erhielten, für die post-Dosierungsdaten verfügbar sind und die nicht auf eine Art das Protokoll verletzten oder davon abwichen, welche die PK-Analysen signifikant beeinträchtigen würde. • <u>ADA-Analyset</u>: Alle Patient:innen mit vorhandenem ADA zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-ADA-Ergebnis <p><u>Interimsanalyse 2 (IA-2) (DCO: 11. August 2021):</u></p> <p>OS: Das primäre Ziel zur IA-2 war die Bewertung der Überlegenheit von Durvalumab + Gem/Cis im Vergleich zu Placebo + Gem/Cis hinsichtlich des OS, welches anhand eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (stratifiziert nach Krankheitsstatus und Ort des Primärtumors) analysiert wurde, um die statistische Interferenz zu beurteilen. Der Behandlungseffekt wurde anhand des HR und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells geschätzt (stratifiziert nach Krankheitsstatus und Ort des Primärtumors). Kaplan-Meier-Kurven zum OS gemäß Behandlung wurden erstellt. Zudem wurden das mediane OS und die geschätzten OS-Raten nach 12, 18 und 24 Monaten dargestellt. Aufgrund eines ersichtlichen Mangels an</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Proportionalität wurde die Abweichung zwischen den Behandlungseffekten mithilfe des <i>Cox</i>-Modells zusätzlich stückweise als HR (<i>piecewise</i> HR) beschrieben. Der sekundäre Hauptendpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurde mit derselben Methodik wie das OS analysiert.</p> <p>Das ORR wurde anhand eines stratifizierten CMH-Tests analysiert. Adjustierungen wurden für dieselben Faktoren wie beim OS vorgenommen.</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde anhand des <i>Odds-Ratio</i>, eines 95%-KI und des p-Wertes geschätzt.</p> <p>Bestes objektives Ansprechen (BOR), DCR, DoR und Veränderung der Größe der Zielläsion wurden deskriptiv dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Präspezifizierte Subgruppenanalysen für OS, PFS und ORR umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstatus (initial nicht resezierbar, Rezidivkrankung) • Ort des Primärtumors (iCCA, eCCA, GBC) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) • Region (Asien, Rest der Welt) • WHO/ECOG PS (0, 1) • Stadium der Erkrankung (lokal fortgeschritten, metastasiert) • PD-L1-Status (TAP ≥ 1 %, < 1 %) <p>Subgruppenanalysen nach MSI wurden im CSR aufgrund von zu wenigen Patient:innen mit hohen MSI-Werten nicht durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Globale Kohorte + China-Erweiterungskohorte:</p> <p>a) Durvalumab + Gem/Cis: n = 405 Placebo + Gem/Cis: n = 405</p> <p>b) Durvalumab + Gem/Cis: n = 402 Placebo + Gem/Cis: n = 403</p> <p>c) Durvalumab + Gem/Cis: n = 405 Placebo + Gem/Cis: n = 405</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Globale Kohorte + China-Erweiterungskohorte: Randomisierung (n = 810)</p> <p><u>Durvalumab + Gem/Cis (n = 405):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 3) • Therapieabbruch Durvalumab (n = 336): <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 215) • Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 52) • Abbruch durch Patient:in (n = 25) • Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 3) • Unerwünschtes Ereignis (n = 28) • Schwere Protokollverletzung (n = 1) • COVID-19 Pandemie (n = 1) • Andere Gründe (n = 11) • Studienabbruch (n = 245) <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n = 240) • Abbruch durch Patient:in (n = 3) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 2) • Zum Datenschnitt am 25. Februar 2022 (globale Kohorte) bzw. Datenschnitt am 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte) noch in Behandlung (n = 63) <p><u>Placebo + Gem/Cis (n = 405):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Behandlung (n = 2) • Therapieabbruch Placebo (n = 380): <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchte Erkrankung verschlimmerte sich (RECIST-Krankheitsprogression) (n = 271) • Subjektive Krankheitsprogression (klinische Krankheitsprogression) (n = 51) • Abbruch durch Patient:in (n = 29) • Untersuchte Erkrankung verbesserte sich (n = 1) • Unerwünschtes Ereignis (n = 22) • COVID-19 Pandemie (n = 2) • Andere Gründe (n = 4) • Studienabbruch (n = 282) <ul style="list-style-type: none"> • Tod (n = 271) • Abbruch durch Patient:in (n = 10) • <i>Lost to follow-up</i> (n = 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Zum Datenschnitt am 25. Februar 2022 (globale Kohorte) bzw. Datenschnitt am 14. Oktober 2022 (China-Erweiterungskohorte) noch in Behandlung (n = 20)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Globale Kohorte:</u> Erste:r Patient:in eingeschrieben: 16. April 2019 Letzte:r Patient:in eingeschrieben: 11. Dezember 2020 <u>China-Erweiterungskohorte:</u> Erste:r Patient:in eingeschrieben: 11. September 2020 Letzte:r Patient:in eingeschrieben: 20. November 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft.
a: nach CONSORT 2010. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [43]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

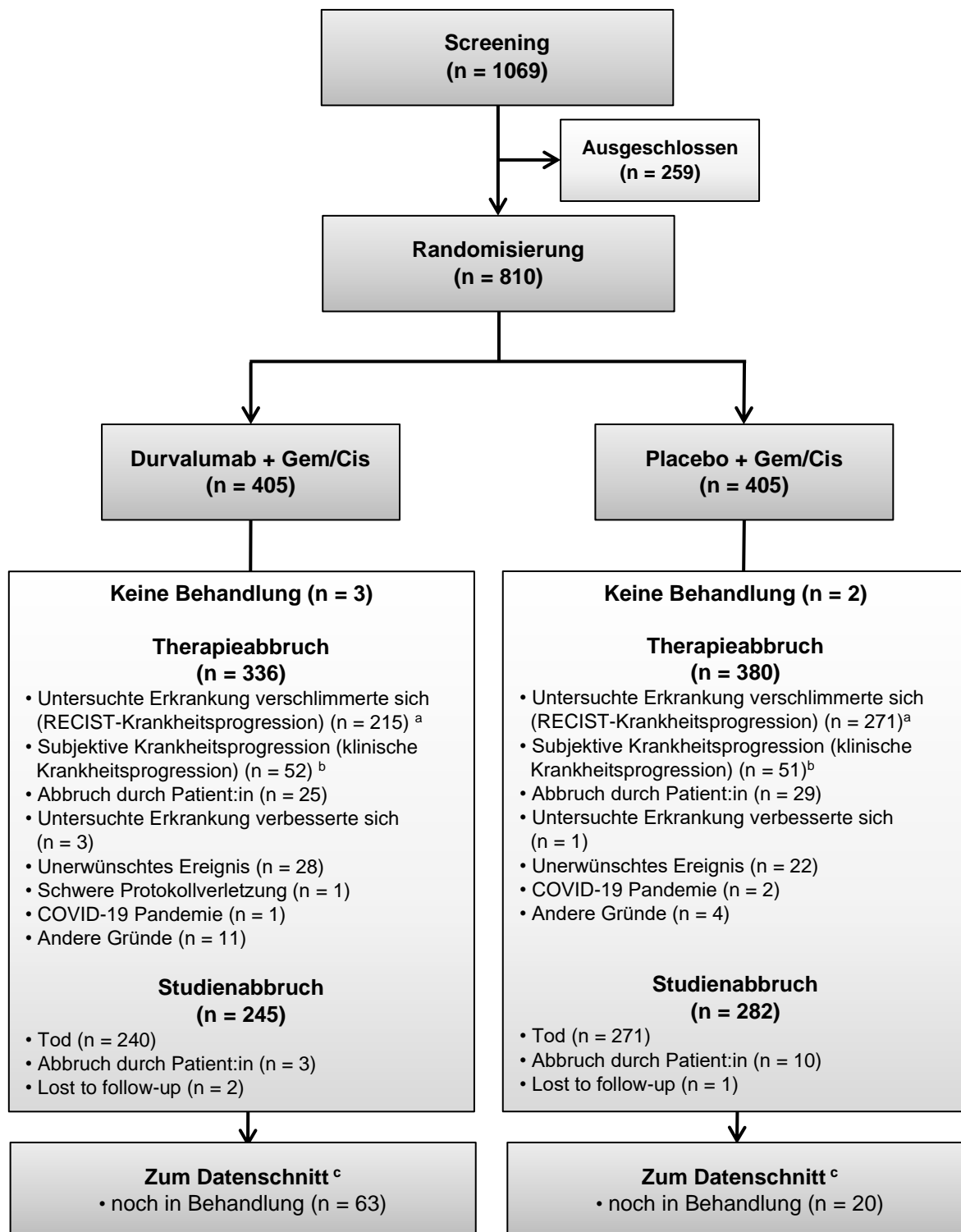


Abbildung 98: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie TOPAZ-1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TOPAZ-1

Studie: _____ TOPAZ-1 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierungssequenz wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch ein IVRS/IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums werden bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab/Placebo verblindet und bleiben bezüglich der zugewiesenen Behandlung aller Patient:innen über den gesamten Studienverlauf verblindet.

Für die Zubereitung der Infusionslösungen wird für ansonsten nicht involvierte Apotheker:innen die Verblindung bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab/Placebo aufgehoben, sodass die Infusionslösung von Durvalumab oder Placebo für die Patient:innen entsprechend des Randomisierungsschemas und des IVRS zubereitet werden kann. Nach der Zubereitung wird der Infusionsbeutel mit einer Hülle überzogen, um die doppelte Verblindung aufrecht zu erhalten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen und das Personal des Studienzentrums werden bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab/Placebo verblindet und bleiben bezüglich der zugewiesenen Behandlung aller Patient:innen über den gesamten Studienverlauf verblindet.

Für die Zubereitung der Infusionslösungen wird für ansonsten nicht involvierte Apotheker:innen die Verblindung bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab/Placebo aufgehoben, sodass die Infusionslösung von Durvalumab oder Placebo für die Patient:innen entsprechend des Randomisierungsschemas und des IVRS zubereitet werden kann. Nach der Zubereitung wird der Infusionsbeutel mit einer Hülle überzogen, um die doppelte Verblindung aufrecht zu erhalten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Studie wird doppelt verblindet durchgeführt. Die Patient:innen, die Prüffärzt:innen und das Personal des Studienzentrums sind bezüglich der Zuteilung zu Durvalumab + Gem/Cis bzw. Placebo + Gem/Cis über den gesamten Studienverlauf verblindet. Da für die TOPAZ-1-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als **niedrig** eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktkategorie „Mortalität“ wird durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet. Der Endpunkt wird doppelblind erhoben und ist objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wird basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: _____ **Morbidität: Progressionsfreies Überleben** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird doppelblind erhoben und durch den:die Prüfärzt:in anhand objektiver Kriterien beurteilt. Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens wird basierend auf dem FAS durchgeführt. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: _____ **Morbidität: Tumoransprechen (ergänzend dargestellt)** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Tumoransprechen“, operationalisiert als objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate, wird doppelblind erhoben und durch den:die Prüffärzt:in anhand objektiver Kriterien beurteilt. Die Analyse der objektiven Ansprechrate wird basierend auf allen Patient:innen des FAS durchgeführt, die zu Beginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Da dies für alle Patient:innen des FAS mit Ausnahme eines:r Patient:in im Placebo + Gem/Cis-Studienarm, der:die keine Studienmedikation erhielt, zutraf, wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: _____ **Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Symptomatik und Gesundheitszustand“, operationalisiert durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome), EQ-5D-5L VAS und PGIS (ergänzend dargestellt), wird doppelblind erhoben. Die Analyse wird basierend auf allen Patient:innen des FAS durchgeführt. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: _____ **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, operationalisiert durch die Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BIL21, wird doppelblind erhoben. Die Analyse wird basierend auf allen Patient:innen des FAS durchgeführt. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, liegen nicht vor. Daher wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Endpunkt: _____ **Unerwünschte Ereignisse** _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die TOPAZ-1-Studie wird doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ einschließlich PRO-CTCAE (ergänzend dargestellt) wird doppelblind erhoben. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basiert auf der Sicherheitspopulation, die Analyse des PRO-CTCAE auf dem FAS. Somit wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer zum relevanten Datenschnitt war im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm länger als im Placebo + Gem/Cis-Studienarm. Durch den längeren Beobachtungszeitraum im Durvalumab + Gem/Cis-Studienarm sind die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Durvalumab verzerrt. Aus diesem Grund wird gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses analysiert. Insgesamt wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als **niedrig** bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
