

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	74

4.3.1.3.1.1	Mortalität: Gesamtüberleben - RCT	78
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Ereignisfreies Überleben – RCT	81
4.3.1.3.1.3	Patientenberichtete Morbidität	90
4.3.1.3.1.3.1	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome - RCT	100
4.3.1.3.1.3.2	EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand – RCT	101
4.3.1.3.1.3.3	PGIC und PGIS – RCT.....	102
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	105
4.3.1.3.1.4.1	EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen - RCT.....	107
4.3.1.3.1.5	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	108
4.3.1.3.1.5.1	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....	111
4.3.1.3.1.5.2	Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	117
4.3.1.3.1.5.3	Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	146
4.3.1.3.1.5.4	Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	155
4.3.1.3.1.5.5	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT.....	164
4.3.1.3.1.5.6	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie	169
4.3.1.3.1.5.7	Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3).....	176
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	184
4.3.1.3.2.1	Altersgruppe bei Randomisierung.....	205
4.3.1.3.2.2	Geschlecht	206
4.3.1.3.2.3	Region.....	207
4.3.1.3.2.4	Abstammung.....	208
4.3.1.3.2.5	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) Score	209
4.3.1.3.2.6	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) Score	210
4.3.1.3.2.7	Histologie.....	211
4.3.1.3.2.8	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	213
4.3.1.3.2.9	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	213
4.3.1.3.2.10	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	214
4.3.1.3.2.11	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	216
4.3.1.3.2.12	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS.....	217
4.3.1.3.2.13	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score	218
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	219
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	220
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	220
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	220
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	220
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	221
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	221
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	224

4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	224
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	225
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	226
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	228
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	229
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	229
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	230
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	230
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	231
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	231
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	233
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	240
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	240
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	240
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	240
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	241
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	241
4.6	Referenzliste	243
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		248
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		252
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		254
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		255
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		267
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		284

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	21
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben	78
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Endpunkt Ereignisfreies Überleben	81
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben – pCR sowie Zystektomie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt patientenberichtete Morbidität.....	90

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-23: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS sowie PGIS und PGIC – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	105
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit.....	108
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-34: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-35: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq$ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-36: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE von besonderem Interesse nach GT/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-41 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	187
Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die NIAGARA-Studie.....	189

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppe Altersgruppe bei Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	205
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppe Geschlecht je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	206
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppe Region je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	207
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppe Abstammung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	208
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppe Tumor PD-L1 Expression nach TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) <i>Score</i> je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	209
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Subgruppe Tumor PD-L1 Expression nach TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) <i>Score</i> je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	210
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Subgruppe Histologie je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	211
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Subgruppe Lymphknotenstatus bei Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	213
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppe Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn entfernt je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff	214
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppe Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	216
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppe Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	217
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppe Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via des TC25/ICP+ <i>Score</i> je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	218
Tabelle 4-55: Quellen zur NIAGARA-Studie.....	219
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	221
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	222
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	223

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	225
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	226
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	226
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	229
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	229
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	240
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die NIAGARA-Studie	268
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die NIAGARA-Studie	285

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für PGIC – Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ödem peripher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Augenerkrankungen PT: Sehen verschwommen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse PT: Erythem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Chronische Nierenerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Hämaturie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Harninkontinenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Hydronephrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen des Immunsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Gefäßerkrankungen PT: Embolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: Infektion der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: Pyelonephritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Flankenschmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Leistenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Schmerz in einer Extremität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Diabetes mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Hyponatriämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT: Metabolische Azidose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Untersuchungen PT: Kreatinin im Blut erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pyelonephritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Lungenembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	159
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Hydronephrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	162
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pyelonephritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach PT: Makulöser Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach PT: Psoriasis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach PT: Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Abbildung 65: Flow-Chart der NIAGARA-Studie	283

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (<i>Anti-Drug Antibody</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BICR	Zentrales verblindetes unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
C1D1	Zyklus 1 Tag 1
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Corona Virus Erkrankung – Erstbeschreibung im Jahr 2019 (<i>Corona Virus Disease 2019</i>)
CrCl	Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine Clearance</i>)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CT	Computertomografie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocytes-Associated Antigen-4</i>
D+G+C	Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-Free Survival</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSS	Krankheitsspezifisches Überleben (<i>Disease-Specific Survival</i>)
ECOG-PS	<i>European Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
eCRF	Elektronischer Falldokumentationsbogen (<i>Electronic Case Report Form</i>)
EFS	Ereignisfreies Überleben (<i>Event-Free Survival</i>)
EFS24	Ereignisfreies Überleben (<i>Event-Free Survival</i>) nach 24 Monaten
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen (<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>)
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe (<i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
Gem+Cis/G+C	Gemcitabin und Cisplatin
GT	<i>Grouped Term</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
IA	Interimanalyse
IC+	(im Immun-Assay) positiv gefärbte Immunzellen (<i>Immune Cells with Staining</i>)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICF	<i>Informed Consent Form</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICP	Immunzellen vorhanden (<i>Immune Cells Present</i>)
ICP+	
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IHC	Immunhistochemie
IP	Prüfmedikation (<i>Investigational Product</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ITT	<i>Intention to treat</i>
i.v.	intravenös
IVRS/IWRS	<i>Interactive Voice/Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
KOF	Körperoberfläche
mAb	Monoklonaler Antikörper (<i>Monoclonal Antibody</i>)
Max	Maximum
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MFS	Metastasenfreies Überleben (<i>Metastasis-Free Survival</i>)
MIBC	Muskelinvasives (Harn-) Blasenkarzinom (<i>Muscle-invasive Bladder Cancer</i>)
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>)
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeated Measure</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MTP	<i>Multiple Testing Procedure</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl eingeschlossener Patient:innen in der Analyse
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NAC	Neoadjuvante Chemotherapie
NC	nicht berechnet (<i>Not Calculated</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NE	nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
OS5	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>) nach 5 Jahren
pCR	Pathologisches vollständiges Ansprechen (<i>Pathological Complete Response</i>)

PD-1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PGIC	<i>Patient's Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient's Global Impression of Severity</i>
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
QXW	alle X Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
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 unerwünschtes Ereignis
SUESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
TC	PD-L1 Expression in den Tumorzellen (<i>Tumor Cell Score</i>)
TCC	Übergangszellkarzinom (<i>Transitional Cell Carcinoma</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TURB	Transurethrale Resektion des Blasen Tumors (<i>Transurethral Resection of Bladder Tumor</i>)
UC	Urothelkarzinom (<i>Urothelial cancer</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEPI	Unerwünschtes Ereignis von potenziellem Interesse
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)

VAS	Visuelle Analogskala (<i>Visual Analog Scale</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans* und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einem Therapieschema bestehend aus neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und beobachtendem Abwarten, bestimmt.

Datenquellen

Die für die Beantwortung der Fragestellungen herangezogenen Studien wurden gemäß den Vorgaben unter Abschnitt 4.2.3 durch Recherchen in medizinischen Datenbanken sowie auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) identifiziert.

Mittels der in Abschnitt 4.3.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsrelevante Phase-III-Studie NIAGARA (D933RC00001) als einzige bewertungsrelevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Behandlung mit Gemcitabin und Cisplatin in der neoadjuvanten Behandlungsphase sowie der Behandlung mit Durvalumab als Monotherapie gegenüber keiner aktiven Behandlung in der adjuvanten Phase. Die Patient:innen im Kontroll-Arm wurden nach der radikalen Zystektomie nicht aktiv behandelt; jedoch war eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte und unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen sichergestellt. Dieses Vorgehen entspricht dem Prinzip des beobachtenden Abwartens. AstraZeneca sieht deshalb die durch den G-BA festgelegte zVT im Kontroll-Arm als vollumfänglich umgesetzt an.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Studienberichten, Vollpublikationen und relevanten Ergebnissen aus Studienregistereinträgen gesucht, die den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements (siehe Anhang 4-E) genügen und für die Beantwortung der Fragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität,

patientenberichtete Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F.

Jeder der betrachteten Endpunkte wurde als valide und direkt patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie. Diese gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)* durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial, RCT*) der Phase III entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1 zeigt die Ergebnisse der offenen, randomisierten, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie NIAGARA, die zur Ableitung der Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533) ^a		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530) ^a		Effekt- schätzer	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben	136 (25,5)	NE [NE; NE]	169 (31,9)	NE [NE; NE]	0,75 [0,59; 0,93] 0,0106	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
Ereignisfreies Überleben ^d	187 (35,1)	NE [NE; NE]	246 (46,4)	46,1 [32,2; NE]	0,68 [0,56; 0,82] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patientenberichtete Morbidität ^b						
PGIC	227 (42,6)	5,3 [4,6; 7,3]	246 (46,4)	4,2 [2,9; 5,0]	0,82 [0,69; 0,99] 0,0371	

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533) ^a		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530) ^a		Effekt- schätzer	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit ^c						
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	380 (71,7)	3,3 [2,7; 3,8]	365 (69,4)	2,7 [2,3; 3,5]	0,84 [0,73; 0,98] 0,0233	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	326 (61,5)	5,3 [4,7; 6,1]	287 (54,6)	5,5 [5,1; 6,0]	0,85 [0,72; 1,01] 0,0584	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	111 (20,9)	22,3 [22,3; NE]	80 (15,2)	NE [NE; NE]	1,05 [0,78; 1,43] 0,7354	
UESI gesamt	262 (49,4)	9,9 [8,0; 13,9]	139 (26,4)	8,6 [7,2; 9,1]	1,32 [1,06; 1,64] 0,0141	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	23 (4,3)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	NE [NE; NE]	2,57 [1,13; 6,57] 0,0273	
SUESI	24 (4,5)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	2,53 [0,96; 7,86] 0,0676	
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse)						
a: Für alle Analysen zur Mortalität, Morbidität, patientenberichteten Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das FAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=533, Kontroll-Arm N=530). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=530, Kontroll-Arm N=526).						
b: Es werden ausschließlich statistisch signifikante Analysen dargestellt, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.						
c: Die Ableitung des Zusatznutzens/Schadens für die Sicherheit basiert ausschließlich auf den Gesamtraten. Alle weiteren Ergebnisse sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu entnehmen.						
d: Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf einer modifizierten Analyse entsprechend der G-BA Anforderungen. In den statistischen Auswertungen im Anhang 4-G wird für eine klare Differenzierung der hier dargestellten Ergebnisse die Bezeichnung „modified EFS (mEFS)“ verwendet.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt, dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen ist (1-3).

Das Risiko zu versterben war im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm statistisch signifikant um 25% reduziert (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]:

0,75 [0,59; 0,93]; $p=0,0106$). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 25,5% der Patient:innen (136 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 31,9% der Patient:innen (169 Patient:innen) im Kontroll-Arm verstorben.

Es zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das Ereignisfreie Überleben (*Event-Free Survival*, EFS) ist einer der dualen primären Endpunkte der NIAGARA-Studie. Die Analyse wurde für die vorliegenden Daten im Dossier entsprechend den G-BA-Anforderungen modifiziert durchgeführt und dargestellt. Das EFS beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses, das stellvertretend für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes steht (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) ist das Scheitern der potenziellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant (4).

Für das EFS liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm vor (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; $p<0,0001$). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 35,1% (187 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 46,4% (246 Patient:innen) im Kontroll-Arm ein EFS-Ereignis. Das entsprechende Risiko war unter der Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm um 32% reduziert. Das mediane EFS wurde im Durvalumab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht, im Kontroll-Arm betrug es 46,1 Monate. Die Analyse der Einzelkomponenten sowie die Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe/Ereignisse zeigen, dass dieser Unterschied nicht durch eine einzelne Komponente des EFS zustande kommt, sondern die Patient:innen unter der Behandlung mit Durvalumab über alle Komponenten hinweg einen numerischen Vorteil gegenüber der zVT aufweisen.

Ergänzende Analysen unterstützen diesen Vorteil: Das EFS₂₄ misst einen deutlich größeren Anteil von Patient:innen ohne Ereignis 24 Monate nach Randomisierung. Das pathologische vollständige Ansprechen (*Pathological Complete Response*, pCR) zeigt ebenfalls einen Vorteil zugunsten der Patient:innen unter Behandlung mit Durvalumab (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,36 [1,14; 1,62]; $p=0,0006$). Wichtig ist auch, dass die Zystektomie durch die Hinzunahme von Durvalumab nicht signifikant verzögert oder verhindert wurde. So war sowohl die Anzahl an Patient:innen mit Zystektomie als auch die Zeit von der Randomisierung bis zur Zystektomie in beiden Studienarmen vergleichbar.

Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung PGIC

Der PGIC ist ein validiertes patientenberichtetes Instrument zur Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands und dessen Veränderung über die Zeit (5). Eine Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Patient:innen hinsichtlich ihrer Erkrankung und Therapie ist essenziell, um den Therapieeffekt aus Patientensicht adäquat abzubilden (6). Der PGIC ermöglicht eine direkte Erfassung der patientenseitigen Einschätzung von Therapieeffekten und Symptomveränderungen. Eine Verbesserung der Symptomatik sowie eine Verringerung der Symptomlast wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus und ist somit patientenrelevant (7).

Für den PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patient:innen unter Durvalumab-Behandlung im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,82 [0,69; 0,99]; $p=0,0371$). Zum Zeitpunkt der Auswertung erfuhren insgesamt 42,6% (227 Patient:innen) im Durvalumab-Arm gegenüber 46,4% (246 Patient:innen) im Kontroll-Arm eine Verschlechterung. Das entsprechende Risiko war damit für Patient:innen unter Durvalumab-Behandlung um 18% gegenüber der zVT reduziert. Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie den EQ-5D-5L VAS und den PGIS zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der durch die Fragebögen abgebildete subjektive Gesundheitszustand der Patient:innen konnte somit, trotz der Hinzunahme von Durvalumab zum Therapiestandard Gemcitabin plus Cisplatin in der neoadjuvanten Phase, aufrecht erhalten werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich somit eine gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens insbesondere auf Basis des Ereignisfreien Überlebens sowie unterstützend durch die patientenberichtete Morbidität. Daraus ergibt sich gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 der Verfo des GBA ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Lebensqualität***EORTC QLQ-C30***

Die patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Wie auch bei der Morbidität ist eine Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Lebensqualität der Patient:innen hinsichtlich Erkrankung und Therapie essenziell, um den Therapieeffekt aus Patientensicht adäquat abzubilden.

Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung im Durvalumab-Arm und der im Kontroll-Arm. Dies ist insofern für die Patient:innen relevant, als dass, trotz der Hinzunahme von Durvalumab zum Therapiestandard Gemcitabin und Cisplatin in der neoadjuvanten Phase, die Lebensqualität der Patient:innen aufrecht erhalten werden konnte. Dies ist insbesondere hinsichtlich der starken Auswirkungen der radikalen Zystektomie auf die Lebensqualität relevant.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie patientenberichtete Lebensqualität **nicht belegt**.

Sicherheit

Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) 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 damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen.

Für die Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrades sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Hinsichtlich der Gesamtraten zeigt sich für die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73; 0,98]; $p=0,0233$). Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrades sowie der schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Durvalumab-Arms gegenüber dem Kontroll-Arm. Für die schwerwiegenden UESI (SUESI) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ätiologie dieser unerwünschten Ereignisse, bei denen die Behandlung mit Durvalumab Vorteile gezeigt hat, lässt sich medizinisch abschließend nicht eindeutig klären. Grundlegend können diese Ereignisse als Symptome des zugrundeliegenden Harnblasenkarzinoms angesehen werden, die möglicherweise mit einem Rezidiv und Fortschreiten der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden können. Die beobachteten immunvermittelten Nebenwirkungen (UESI) sind im Durvalumab-Arm vermehrt aufgetreten, da im Kontroll-Arm kein Immuncheckpoint-Inhibitor zum Einsatz kam. Diese immunvermittelten Nebenwirkungen sind jedoch bereits aus der langjährigen Anwendung von Durvalumab bekannt und gut handhabbar. Weiterhin ist erwähnenswert, dass in der adjuvanten Phase der Studie zwar eine aktive Substanz (Durvalumab) mit rein beobachtendem Abwarten verglichen wurde, das Nebenwirkungsprofil aber trotz der beobachteten negativen Effekte in der Gesamtschau der Studie keinen messbaren Einfluss auf die patientenberichtete Lebensqualität hatte.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Mit der NIAGARA-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und der methodischen Qualität eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Gegenüber der zVT zeigten sich für die perioperative Anwendung von Durvalumab signifikante und patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität. Mit der NIAGARA-Studie konnte zum ersten Mal durch eine perioperative Studie im MIBC eine

signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Ereignisfreien Überlebens erreicht werden. Darüber hinaus verbesserte sich auch der Anteil von Patient:innen mit pathologisch komplettem Ansprechen. Dadurch wird ersichtlich, dass durch die Therapie mit Durvalumab für mehr Patient:innen die Chance auf Kuration aufrecht erhalten werden konnte als im Kontroll-Arm. Die Zugabe von Durvalumab beeinträchtigte dabei weder die Häufigkeit der Durchführung der radikalen Zystektomie noch die Zeit bis zu deren Durchführung. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die Kombination aus Immun- und Chemotherapie das Behandlungsergebnis bei gleichzeitig gut handhabbarem Verträglichkeitsprofil und einer trotz der zusätzlichen Hinzugabe von Durvalumab vergleichbaren Lebensqualität. Dies unterstreicht die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Durvalumab bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem MIBC. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die in der NIAGARA-Studie untersuchte Kombination aus Immun- und Chemotherapie das Behandlungsergebnis beträchtlich.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem MIBC für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab in Monotherapie gegenüber Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließendem beobachtenden Abwarten 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.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie zur Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) im Vergleich zur zVT bestimmt.

Patientenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem MIBC. Aufgrund der gemeinsamen Gabe von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin in der neoadjuvanten Behandlungsphase ist das gesamte AWG implizit auf Patient:innen eingeschränkt, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie fähig sind.

Intervention

Durvalumab wird in der neoadjuvanten Phase in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in einer Dosierung von 1.500 mg intravenös (i.v.) alle drei Wochen (Q3W) für vier Zyklen

gegeben. Anschließend erhalten die Patient:innen in der adjuvanten Phase Durvalumab 1.500 mg alle vier Wochen (Q4W) für bis zu acht Zyklen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definierte als zVT *ein Therapieschema bestehend aus neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und:*

- *beobachtendem Abwarten*

oder

- *Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage) (8).*

Im Kontroll-Arm der NIAGARA-Studie wurde neoadjuvant eine Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin verabreicht. Nach der radikalen Zystektomie wurden die Patient:innen nicht aktiv behandelt; jedoch war eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte und unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen sichergestellt. Dieses Vorgehen entspricht dem Prinzip des beobachtenden Abwartens. AstraZeneca sieht deshalb die durch den G-BA festgelegte zVT im Kontroll-Arm als vollumfänglich umgesetzt an.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Absatz 3 und 4 patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Ereignisfreies Überleben, beinhaltet die Darstellung der Einzelkomponenten und deren Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe/Ereignisse) sowie weitere ergänzende Endpunkte und patientenberichtete Morbidität per EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L VAS sowie PGIS und PGIC), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und der Sicherheit (unerwünschte Ereignisse).

Studientyp

Herangezogen wurde die offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie NIAGARA (D933RC00001).

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 im Abschnitt 4.2.1 genannten Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien zur Durchführung systematischer Recherchen definiert.

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

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium (E) ^a		Ausschlusskriterium (A)	
1	Population	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC)	E1	Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium bzw. andere Erkrankung	A1
2	Intervention	Neoadjuvanz: Durvalumab+Cisplatin-basierte Chemotherapie gefolgt von Adjuvanz: Durvalumab-Monotherapie	E2	Abweichende Behandlung	A2
3	Vergleichstherapie	Neoadjuvanz: Cisplatin-basierte Chemotherapie gefolgt von <u>Adjuvanz</u> : • Beobachtendes Abwarten oder • Nivolumab (nur für Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion)	E3	Abweichende Behandlung	A3

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium (E) ^a		Ausschlusskriterium (A)	
4	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidity (z. B. Ereignisfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4
5	Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	A6
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien	E7	Keine Dokumente mit Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien, insbesondere: <i>Abstracts</i> , Kongressberichte oder narrative Sekundärpublikation (z. B. Review), oder Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	A7
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	E8	Nicht in Deutsch oder Englisch verfügbar	A8
a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 vorgegebenen Datenbanken nach jeweils individuellen, auf die Suchoberfläche zugeschnittenen Suchstrategien durchgeführt.

Die Einschränkung nach Studientyp erfolgte für die Datenbanken *Excerpta Medica Database* (EMBASE) und *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) über den Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität. Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde der RCT-Filter für die Suche in MEDLINE so modifiziert, dass beide Schreibweisen von „*randomized/randomised*“ erfasst werden. Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Weitere Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) wurden nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit dem Datum der Suche erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

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 (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 systematische Studienregistersuche wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach jeweils individuellen, auf die Suchoberfläche zugeschnittenen Suchstrategien durchgeführt. Die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP)-Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) ist nach aktuellen Vorgaben nicht mehr verpflichtend durchzuführen, deshalb wurde darauf verzichtet (9, 10).

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt im Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen Suche in den Studienregistern wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-D aufgeführt.

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 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.

Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database* (EudraCT)-Nummer, *National Clinical Trial* (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

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

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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des *Abstracts* bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugeordnet, oder unter Angabe eines Ausschlussgrundes verworfen. Wurden bei der Sichtung Duplikate der relevanten Publikation identifiziert, so wurden diese auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienergebnisdatenbanken der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) und des Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

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.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte sowie des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene für die NIAGARA-Studie. Hierzu wurden, sofern möglich, Angaben des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts, des Registerberichts und der Publikation herangezogen (11-14). Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (15, 16). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

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.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan und dem Studienbericht der NIAGARA-Studie entnommen (11-14). Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses in Anhang 4-E hinterlegt.

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

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.

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der Gesamtpopulation (*Full Analysis Set*, FAS) der randomisierten Phase-III-Studie NIAGARA.

Demografische Charakteristika

- Alter bei Randomisierung
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Region
- Abstammung
- Ethnizität
- Gewicht bei Randomisierung
- Gewichtsgruppen
- *Body-Mass-Index* (BMI) bei Randomisierung
- BMI bei Randomisierung nach Gruppen
- Raucherstatus

Krankheitscharakteristika

- WHO/*European Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS) bei Randomisierung
- Tumor *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1) Expression via TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) *Score* bei Randomisierung
- Tumor PD-L1 Expression via TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) *Score* bei Randomisierung
- Lokalisation des Primärtumors
- Histologie
- Lymphknotenstatus
- Vorhandensein von Fernmetastasen

- Vorige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie
- Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der transurethralen Resektion (TURB) vor Studienbeginn

Stratifizierungsfaktoren

- Klinischer Tumorstatus nach IVRS
- Nierenfunktion nach IVRS
- Tumor PD-L1-Expressionsstatus via TC25/ICP+ nach IVRS

Patientenrelevante Endpunkte pro Nutzendimension

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)
 - Ergänzend Gesamtüberleben nach 5 Jahren (OS5)

Morbidität

- Ereignisfreies Überleben (EFS)⁵
 - Ergänzend: EFS Einzelkomponenten
 - Ergänzend: EFS Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe/Ereignisse
 - Ergänzend: EFS nach 24 Monaten (EFS24)
 - Ergänzend: Pathologisches vollständiges Ansprechen (pCR)
 - Ergänzend: Patient:innen mit Zystektomie und Zeit bis zur Zystektomie
 - Ergänzend: Krankheitsspezifisches Überleben (*Disease-Specific Survival*, DSS)
 - Ergänzend: Metastasenfreies Überleben (*Metastasis-Free Survival*, MFS)
- Symptomatik und Gesundheitszustand
 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen und Einzelsymptome
 - *European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analog Scale* (EQ-5D-5L VAS)
 - *Patient's Global Impression of Severity* (PGIS) and *Patient's Global Impression of Change* (PGIC)

⁵ Um eine klare Differenzierung der EFS-Analysen zwischen der präspezifizierten Methodik und der modifizierten Operationalisierung entsprechend der G-BA Anforderungen zu ermöglichen, wird in den statistischen Auswertungen im Anhang 4-G für die hier dargestellten Ergebnisse die Bezeichnung „modified EFS (mEFS)“ verwendet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) (unabhängig vom Schweregrad):
 - Gesamtrate
 - Nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT) mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)
 - Gesamtrate
 - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Gesamtrate
 - Nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Gesamtrate
 - Nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI):
 - Gesamtrate UESI
 - UESI nach Grouped Term (GT)/PT
 - Gesamtrate schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach GT/PT
 - Gesamtrate schwerwiegende UESI (SUESI)
 - SUESI nach GT/PT

Eine detaillierte Auflistung aller berücksichtigten UESI auf Kategorie-Ebene sowie zugehörige MedDRA-PT ist in Anhang 4-G hinterlegt. Auf die Darstellung der präspezifizierten unerwünschten Ereignisse von potenziellem Interesse (UEPI) wird im Rahmen dieses Dossiers verzichtet; die Darstellung der UESI erfolgt entsprechend der Modulvorlage gefordert.

Endpunkte: Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität***Mortalität: Gesamtüberleben****Operationalisierung und Validität*

In der NIAGARA-Studie wurde der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben.

Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 AM-NutzenV sowie § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt mit direktem Nutzen und ist ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen (1-3). 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 (17).

Morbidität: Ereignisfreies Überleben*Operationalisierung und Validität*

Das Ereignisfreie Überleben ist einer der beiden primären Endpunkte der NIAGARA-Studie. Die Analyse wurde für die vorliegenden Daten im Dossier entsprechend den G-BA-Anforderungen (4) modifiziert durchgeführt und dargestellt, die definiert ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- 1) Erstes erneutes Auftreten der Erkrankung nach radikaler Zystektomie, wobei dies dem frühesten Zeitpunkt zwischen dem ersten Nachweis einer radiologisch eindeutigen neuen Läsion oder der pathologischen Bestätigung einer neuen Läsion, wenn eine Biopsie durchgeführt wird, entspricht; das erneute Auftreten der Erkrankung beinhaltet sowohl ein lokales (pelvines) als auch ein Rezidiv des Urothelkarzinoms in den Harnwegen sowie das Auftreten von Fernmetastasen
- 2) Zeitpunkt zu dem eine Operation bei Patient:innen hätte stattfinden sollen, bei denen eine radikale Zystektomie aus medizinischen Gründen ausgeschlossen war
- 3) Zeitpunkt zu dem eine Operation bei Patient:innen hätte stattfinden sollen, die eine radikale Zystektomie ablehnen oder bei denen die radikale Zystektomie nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte
- 4) Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache.

Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Patientenrelevanz

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz im vorliegenden AWG ist das Scheitern der potenziellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant (4). Das Verhindern von Rezidiven ist das primäre Therapieziel einer adjuvanten Behandlung nach einer kurativ intendierten radikalen Zystektomie. Das Wiederauftreten der Krankheit nach einer radikalen Zystektomie stellt ein solches Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar. Auch die Nicht-Durchführung der geplanten radikalen Zystektomie bei Patient:innen, die keine Zystektomie erhalten können, die diese ablehnen oder bei denen die komplette Entfernung des Tumors intra-operativ scheitert, bedeutet in letzter Konsequenz, dass die kurative Behandlung gescheitert ist und keine Heilungschance mehr besteht. In der Folge bedeutet dies den Übergang zu einem palliativen Therapieansatz. Das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuchs stellt zudem eine große psychische Belastung für die Patient:innen dar (18). Die Lebensqualität von Patient:innen kann sich nach einer Rezidivdiagnose deutlich verschlechtern. Auch die Patientenrelevanz der weiteren Komponente Tod ist unmittelbar gegeben.

Somit ist das EFS auch in der perioperativen Behandlungssituation patientenrelevant und ist zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität

Operationalisierung und Validität

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der sehr häufig in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen verwendet wird (19, 20). In der NIAGARA-Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Zur Erhebung der Symptomatik dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und ein *Score* zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den aktuellen Gesundheitszustand (größtenteils der letzten Woche) bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins („überhaupt nicht“) bis vier („sehr stark“) beantworten.

Die Auswertung des QLQ-C30 erfolgt durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0-100 Punkten übertragen. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden (21).

EQ-5D-5L VAS

Der Fragebogen EQ-5D-5L ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt und stellt ein in onkologischen Studien weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung

des patientenberichteten Gesundheitszustands dar (22-24). Der EQ-5D-5L ist für die deutsche Bevölkerung validiert (25). In der NIAGARA-Studie wurde die Version EQ-5D-5L verwendet (24).

Der EQ-5D-5L besteht aus der visuellen Analogskala (VAS) und einem deskriptiven System. Im vorliegenden Dossier werden nur die Ergebnisse der VAS dargestellt. Anhand der VAS beurteilen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).

PGIS und PGIC

Die PGIS und die PGIC sind validierte patientenberichtete Instrumente zur Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands und dessen Veränderung über die Zeit (5, 26-29). Sie kommen vielfach in klinischen Studien zur Anwendung, um die patientenseitige Wahrnehmung von Krankheitsschwere und therapeutischer Wirkung zu erfassen.

Die PGIS erfasst die aktuelle subjektive Einschätzung der Erkrankungsschwere auf einer 6-Punkte-Skala von 0 („Keine Symptome“) bis 5 („sehr starke Beschwerden“). Eine höhere Bewertung deutet auf eine stärkere Symptomlast hin.

Die PGIC bewertet die wahrgenommene Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt (Zyklus 1 Tag 1; C1D1). Die Skala reicht von +3 („deutlich besser“) bis -3 („deutlich schlechter“), wobei positive Werte eine Verbesserung und negative Werte eine Verschlechterung anzeigen. Eine unveränderte Symptomatik wird mit 0 („unverändert“) beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Symptombelastung durch krankheitsbedingte Beschwerden oder die Therapie wirkt sich unmittelbar auf die Lebensqualität der Patient:innen aus. Eine Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Patient:innen hinsichtlich ihrer Erkrankung und Therapie ist daher essenziell, um den Therapieeffekt aus Patientensicht adäquat abzubilden (6). Der G-BA bestätigt die unmittelbare Patientenrelevanz der Morbidität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (4, 30).

Die VAS des EQ-5D-5L gibt den allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustand wieder. Es handelt sich also um den individuellen, von der Patientin oder von dem Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand, der gesamtheitlich unter Einbeziehung aller Faktoren betrachtet wird. Auch der Endpunkt EQ-5D-5L VAS wird vom G-BA als patientenrelevant im Rahmen der patientenberichteten Morbidität angesehen und regelhaft zu Bewertung der Morbidität herangezogen (30-33).

Die PGIS sowie PGIC ermöglichen eine direkte Erfassung der patientenseitigen Einschätzung von Therapieeffekten und Symptomveränderungen. Beide Endpunkte wurden vom G-BA bereits als klinisch relevante, valide Endpunkte in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung herangezogen (33-35).

Eine Verbesserung der Symptomatik sowie eine Verringerung der Symptomlast wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus und ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (7).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30

Operationalisierung und Validität

Neben den Fragen zur Symptomatik enthält der Fragebogen EORTC QLQ-C30 weitere Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese umfassen fünf Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) sowie den globalen Gesundheitsstatus. Die Bewertung der Funktionsskalen erfolgt analog zu den Symptomskalen und Einzelsymptomen auf einer Skala von eins bis vier während der globale Gesundheitsstatus auf einer Skala von eins bis sieben bewertet wird. Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0-100 Punkten übertragen. Hier stehen höhere Werte für eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus (21).

Patientenrelevanz

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der NIAGARA-Studie durch die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ermittelt wurde, ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (7). Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst sowohl das körperliche als auch das psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheits- und Behandlungskontext und stellt damit eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. Insbesondere in der vorliegenden Behandlungssituation, in der eine Immuntherapie (Durvalumab) in kurativer Intention mit Cisplatin und Gemcitabin kombiniert wird, ist es von großer Wichtigkeit, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen aufrechterhalten bleibt.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In der NIAGARA-Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis zu einem der folgenden Zeitpunkte auftraten:

- 1) Für Patient:innen im Durvalumab-Arm: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs, je nachdem, was später eintritt
- 2) Für Patient:innen im Kontroll-Arm: 90 Tage nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung, dem Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs oder dem letzten adjuvanten Studienbesuch, je nachdem, was später eintritt
- 3) Zeitpunkt der ersten Dosis einer nachfolgenden Krebstherapie
- 4) Datenschnitt.

Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 26.1. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand CTCAE Version 5.0 eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der NIAGARA-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Zusätzlich wurden die Abbrüche aufgrund von UE erhoben.

Ein SUE wurde definiert als ein unerwünschtes Ereignis, welches während jeder Phase der Studie auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Ist unmittelbar lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Führt zu anhaltender oder signifikanter Beeinträchtigung oder Invalidität
- Führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patientin oder den Patienten gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgte sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA-SOC und -PT (unter Beachtung der geforderten Mindestschwellen) bzw. auf Ebene der MedDRA-GT und -PT (für UESI).

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung von klinischen Studien und die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen (36, 37). 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 damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet (16).

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 Heterogenitätsschätzung⁶ 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 verwendet⁷ 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^{8, 6} 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 Darstellung von Subgruppenanalysen erfolgt für folgende präspezifizierte Subgruppen:

- Altersgruppe bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Europa vs. Nordamerika und Australien und Südamerika vs. Asien)
- Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
- Tumor PD-L1 Expression nach TC25 ($TC \geq 25\%$ vs. $TC < 25\%$) *Score*
- Tumor PD-L1 Expression nach TC1 ($TC \geq 1\%$ vs. $TC < 1\%$) *Score*
- Histologie (Transitionalzellkarzinom vs. Transitionalzellkarzinom – andere [Transitionalzellkarzinom mit Plattenepithel-Differenzierung, Transitionalzellkarzinom mit glandulärer Differenzierung, Transitionalzellkarzinom mit variabler Histologie])
- Lymphknotenstatus bei Randomisierung (N0 vs. N1)
- Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie (ja vs. nein)
- Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn (ja vs. nein)
- Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS (T2N0 vs. >T2N0 [beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a])
- Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS (ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion)
- Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ *Score* (hoch [$\geq 25\%$] vs. niedrig/negativ [$< 25\%$])

Die präspezifizierte Subgruppe klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS wird für die zugrundeliegenden Analysen als Proxy für die Schwere der Erkrankung herangezogen.

Eine mögliche Effektmodifikation wurde mittels Interaktionstest bewertet. Detaillierergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert $<0,05$ (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte zeigten, sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Ergänzend sind in Anhang 4-G die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die wegen eines nicht statistisch signifikanten Interaktionstests nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, abgelegt.

Subgruppenanalysen werden nur bei ausreichend großer Fallzahl und Anzahl an Patient:innen durchgeführt. Aus diesem Grund wurden lediglich Interaktionstests durchgeführt, wenn mindestens 10 Patient:innen pro Subgruppe vorlagen und für binäre Endpunkte mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren.

Für die ergänzenden Endpunkte sowie die im Anhang 4-G dargestellten Endpunkte 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 darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ 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)¹¹ und Rücker (2012)¹² 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 ist¹³.

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^{14, 15, 16}

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.*
- *Genaue 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.*

Nicht zutreffend.

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 4-3: 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
NIAGARA	ja	ja	laufend	<u>Studienbeginn:</u> 16.11.2018 <u>1. Datenschnitt:</u> 14.01.2022 (IA-1 pCR) <u>Weitere Datenschnitte:</u> 29.04.2024 (finale Analyse) <u>Geplantes Studienende:</u> 30.06.2026	<u>Arm 1:</u> <i>neoadjuvant</i> Durvalumab (1.500 mg i.v. alle 3 Wochen) Gemcitabin (1.000 mg/m ² KOF i.v. 2x alle 3 Wochen) Cisplatin (70 mg/m ² KOF i.v. alle 3 Wochen ^a) für 4 Zyklen <i>adjuvant</i> Durvalumab (1.500 mg i.v. alle 4 Wochen) für bis zu 8 Zyklen <u>Arm 2:</u> <i>neoadjuvant</i> Gemcitabin (1.000 mg/m ² KOF i.v. 2x alle 3 Wochen) Cisplatin (70 mg/m ² KOF i.v. alle 3 Wochen) für 4 Zyklen <i>adjuvant</i> keine aktive Behandlung
a: Alternativ kann Cisplatin auch 2-mal alle 3 Wochen zu je 35 mg/m ² verabreicht werden. Dieses sogenannte <i>Split-Dose</i> -Regime bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Information in Tabelle 4-3 hat den Stand vom 05. Juni 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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.

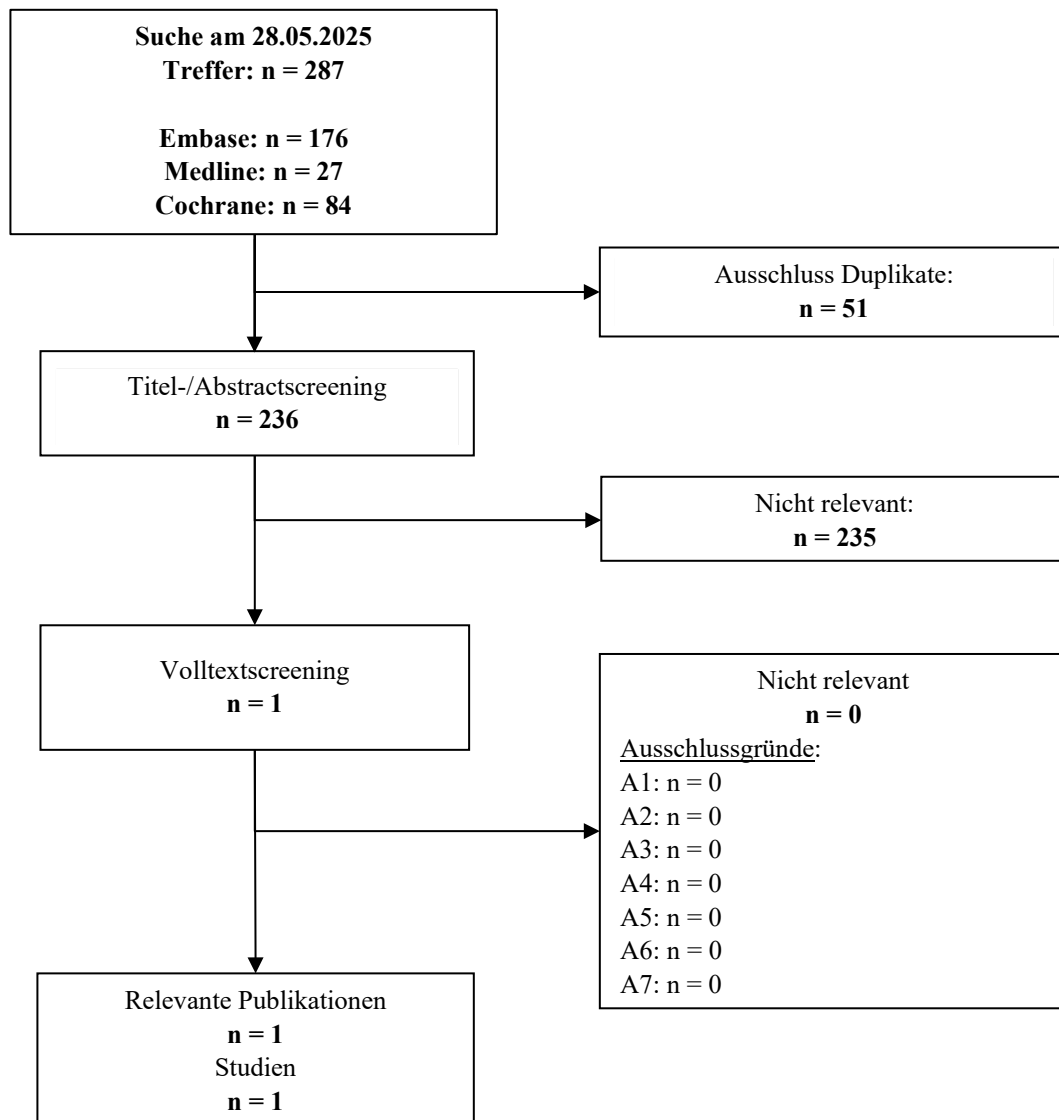


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche vom 28. Mai 2025 nach RCT zu Durvalumab ergab insgesamt 287 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=51) wurden die verbliebenen 236 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander entsprechend den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Auf Basis des Titels und, soweit vorhanden, des Abstracts wurden 235 Publikationen als nicht relevant eingestuft und von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und als relevant eingestuft (siehe Abbildung 1 und Anhang 4-C, bzw. Tabelle 4-7).

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 4-3) 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 4-5: 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)
NIAGARA	ClinicalTrials.gov (38) EU-CTR (39)	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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand vom 28. Mai 2025.

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 4-3) 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 4-6: 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 /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 Information in Tabelle 4-6 hat den Stand vom 05. Juni 2025.

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 4.3.1.1.4) 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 4-7: 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])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NIAGARA	ja	ja	nein	ja (12)	ja (38, 39)	ja (11)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-8: 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
NIAGARA	RCT, offene, randomisierte multizentrische, internationale Phase-III-Studie	Patient:innen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie fähig sind.	FAS Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab) (n=533) Gemcitabin und Cisplatin (Gem+Cis // beob. Abwarten) (n=530) SAS Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (n=530) Gemcitabin und Cisplatin (n=526)	Änderungen hinsichtlich des Dosierungsschemas, Verzögerungen/ Unterbrechungen der Dosierung, Dosisreduzierungen und das Absetzen der Dosis sollten im eCRF erfasst werden. Nicht erlaubte Begleitmedikamente sind Tabelle 4-9 zu entnehmen. Maximal 28 Tage vor Randomisierung erfolgte das Screening. Im Anschluss an die Randomisierung folgte die neoadjuvante Phase Q3W in 4 Zyklen. Die radikale Zystektomie wurde im Zeitraum ≥ 14 Tage bis 56 Tage nach der letzten IP in der neoadjuvanten Phase empfohlen, sofern	Die Studie wurde in 168 Studienzentren in insgesamt 22 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Philippinen, Polen, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, USA, Vietnam. Zeitraum Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten: 16. November 2018 Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten: 23. August 2021;	<u>Primäre Endpunkte:</u> pCR, EFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anteil der Patient:innen mit < P2, EFS24, OS, OS5, MFS, DSS, Patient:innen mit Zystektomie, DFS, PFS2 <u>PRO:</u> EORTC QLQ-C30, PGIC, PGIS, PRO-CTCAE, EQ-5D-5L <u>Sicherheit</u>

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
				medizinisch notwendig konnte dieser Zeitraum auf bis zu 70 Tage verzögert werden. 42 – 120Tage nach der radikalen Zystektomie startete die adjuvante Phase für den Durvalumab- Arm Q4W für bis zu 8 Zyklen. Eine 90- tägige Nachbeob- achtungsphase startete für den Durvalumab-Arm im Anschluss an die letzte Dosis der Studienmedikation oder nach dem Datum der radikalen Zystektomie, je nachdem was später eintrat; für den Vergleichsarm startete diese Phase entsprechend nach der letzten neoadjuvanten Behandlung, nach dem Datum der radikalen	laufende Studie	

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
				Zystektomie oder nach der letzten adjuvanten Studienvisite, je nachdem was später eintrat. Datenschnitte 14.01.2022 (für pCR) 29.04.2024 (finale Analyse)		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NIAGARA	Neoadjuvante Phase: Kombination aus Durvalumab 1.500 mg mit 1.000 mg/m² KOF Gemcitabin und 70 mg/m² KOF Cisplatin^a Q3W für insgesamt 4 Zyklen. Adjuvante Phase: Durvalumab 1.500 mg Q4W für bis zu 8 Zyklen.	Neoadjuvante Phase: Kombination aus 1.000 mg/m² KOF Gemcitabin und 70 mg/m² KOF Cisplatin^a Q3W für insgesamt 4 Zyklen. Adjuvante Phase: Keine aktive Behandlung.	Änderungen hinsichtlich des Dosierungsschemas, Verzögerungen/ Unterbrechungen der Dosierung, Dosisreduzierungen und das Absetzen der Dosis sollten im eCRF erfasst werden. Nicht erlaubte Begleitinterventionen für beide Studienarme: • Andere als die im Rahmen dieser Studie untersuchten Krebsmedikamente • mAbs gegen CTLA-4, PD-1 oder PD-L1, die nicht in dieser Studie untersucht werden • Gleichzeitige Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung mit Ausnahme der in dieser Studie untersuchten Therapien • Attenuierte Lebendimpfstoffe Nicht erlaubte Begleitinterventionen für den Durvalumab-Arm: • Immunsuppressive Medikamente, einschließlich, aber nicht beschränkt auf systemische Kortikosteroide in Dosierungen von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, Methotrexat, Azathioprin und Tumornekrose-Faktor-α-Blocker • Tyrosinkinase-Hemmer für den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor • Pflanzliche und natürliche Heilmittel, die eine immunmodulierende Wirkung haben können
a: Alternativ kann Cisplatin auch 2-mal alle 3 Wochen zu je 35mg/m² verabreicht werden. Dieses sogenannte <i>Split-Dose</i>-Regime bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)	Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)
Angaben zur Demografie		
Alter bei Randomisierung (in Jahren)		
MW (SD)	64,1 (8,93)	64,6 (8,94)
Median (Min; Max)	65,0 (34; 84)	66,0 (32; 83)
Altersgruppen (in Jahren), n (%)		
<50 Jahre	33 (6,2)	35 (6,6)
≥50 – <65 Jahre	225 (42,2)	206 (38,9)
≥65 – <75 Jahre	217 (40,7)	226 (42,6)
≥75 Jahre	58 (10,9)	63 (11,9)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	437 (82,0)	433 (81,7)
Weiblich	96 (18,0)	97 (18,3)
Region, n (%)		
Asien	151 (28,3)	143 (27,0)
Europa	265 (49,7)	287 (54,2)
Nord-Amerika und Australien	66 (12,4)	62 (11,7)
Süd-Amerika	51 (9,6)	38 (7,2)
Abstammung, n (%)		
Weiß	354 (66,4)	358 (67,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6 (1,1)	4 (0,8)
Asiatisch	152 (28,5)	145 (27,4)
Andere	7 (1,3)	1 (0,2)
Fehlend	14 (2,6)	22 (4,2)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder Latino	44 (8,3)	41 (7,7)
Nicht Hispanisch oder Latino	483 (90,6)	477 (90,0)
Fehlend	6 (1,1)	12 (2,3)

Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)	Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)
Gewicht bei Randomisierung (in kg)		
MW (SD)	77,6 (17,02)	76,6 (16,01)
Median (Min; Max)	76,0 (38; 157)	75,0 (35; 125)
Gewichtsgruppen (in kg), n (%)		
<70 kg	193 (36,2)	180 (34,0)
≥70 – <90 kg	210 (39,4)	251 (47,4)
≥90 kg	130 (24,4)	99 (18,7)
BMI bei Randomisierung (in kg/m²)		
MW (SD)	26,9 (4,81)	26,7 (4,67)
Median (Min; Max)	26,2 (16,4; 46,2)	26,0 (16,1; 44,4)
BMI bei Randomisierung nach Gruppen (in kg/m²), n (%)		
<18,5 kg/m ²	5 (0,9)	10 (1,9)
≥18,5 – <25,0 kg/m ²	192 (36,1)	192 (36,2)
≥25,0 – <30,0 kg/m ²	207 (38,9)	216 (40,8)
≥30,0 kg/m ²	128 (24,1)	112 (21,1)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher:innen	144 (27,0)	120 (22,6)
Raucher:innen	377 (70,7)	399 (75,3)
Ehemalige Raucher:innen	255 (47,8)	269 (50,8)
Aktive Raucher:innen	122 (22,9)	130 (24,5)
Fehlend	12 (2,3)	11 (2,1)
Krankheitscharakteristika		
WHO/ECOG-PS bei Randomisierung: n (%)		
0: Normale Aktivität	418 (78,4)	415 (78,3)
1: Eingeschränkte Aktivität	115 (21,6)	115 (21,7)
Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score bei Randomisierung		
TC≥1%	291 (54,6)	281 (53,0)
TC<1%	242 (45,4)	249 (47,0)
Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score bei Randomisierung		
TC≥25%	152 (28,5)	153 (28,9)
TC<25%	381 (71,5)	377 (71,1)

Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)	Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)
Lokalisation des Primärtumors		
Blase	533 (100,0)	530 (100,0)
Histologie		
Urothelkarzinom (Transitionalzellkarzinom)	457 (85,7)	441 (83,2)
Urothelkarzinom (Transitionalzellkarzinom) mit plattenepithelialer Differenzierung	38 (7,1)	49 (9,2)
Urothelkarzinom (Transitionalzellkarzinom) mit glandulärer Differenzierung	10 (1,9)	15 (2,8)
Urothelkarzinom (Transitionalzellkarzinom) mit abweichender Histologie	28 (5,3)	25 (4,7)
Lymphknotenstatus		
N0	505 (94,7)	500 (94,3)
N1	28 (5,3)	30 (5,7)
Vorhandensein von Fernmetastasen		
M0	533 (100,0)	530 (100,0)
Vorherige BCG-Therapie		
Ja	31 (5,8)	26 (4,9)
Nein	502 (94,2)	504 (95,1)
Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn		
Ja	353 (66,2)	316 (59,6)
Nein	173 (32,5)	210 (39,6)
Fehlend	7 (1,3)	4 (0,8)
Stratifizierungsfaktoren		
Klinischer Tumorstatus nach IVRS		
T2N0	215 (40,3)	213 (40,2)
>T2N0 ^a	318 (59,7)	317 (59,8)
Nierenfunktion nach IVRS		
ausreichende Nierenfunktion	432 (81,1)	430 (81,1)
grenzwertige Nierenfunktion	101 (18,9)	100 (18,9)

Merkmal	Gesamtpopulation (FAS)	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)	Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)
Tumor PD-L1 Expressionsstatus nach TC25/ICP+ nach IVRS^b		
Hoch ^c	389 (73,0)	388 (73,2)
Niedrig/negativ ^d	144 (27,0)	142 (26,8)
a: beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a b: Ein:e Patient:in im Durvalumab-Arm wurde laut IVRS fälschlicherweise der Gruppe mit einer hohen Tumor PD-L1 Expression zugeordnet, sollte aber nach den Daten des Zentrallabors der Gruppe mit einer niedrigen Tumor PD-L1 Expression zugeordnet werden. c: Die Einstufung erfolgte als „hoch“, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist: i) $\geq 25\%$ der Tumorzellen weisen eine PD-L1 Membranfärbung auf; ii) ICP $> 1\%$ <u>und</u> IC+ PD-L1 $\geq 25\%$; oder iii) ICP = 1% <u>und</u> IC+ PD-L1 = 100%. d: Eine Einstufung erfolgt als „niedrig/negativ“, wenn keine der Bedingungen unter c) erfüllt sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 NIAGARA-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab in Monotherapie gegenüber Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließendem beobachtenden Abwarten.

Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC), die fähig sind eine Platin-basierte Chemotherapie zu erhalten.

Die Patient:innen wurden im Verhältnis von 1:1 den folgenden beiden Behandlungsarmen zugeteilt:

- Arm A: Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie gefolgt von Durvalumab (Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab; Bezeichnung im klinischen Studienbericht (*Clinical Study Report*, CSR) als D + G + C)
- Arm B: Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie gefolgt von beobachtendem Abwarten (Gem+Cis // beob. Abwarten; Bezeichnung im CSR als G + C)

Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach klinischem Tumorstatus (T2N0 vs. >T2N0 [beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a]), Nierenfunktion (ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion) sowie dem Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach TC25/ICP+ (hoch vs. niedrig/negativ).

Die Patient:innen im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Phase eine Kombination aus Durvalumab mit Gemcitabin und Cisplatin. Die empfohlene Dosis von Durvalumab in der Neoadjuvanz beträgt 1.500 mg, die an Tag 1 Q3W (21-Tage-Zyklus) für insgesamt vier Zyklen als i.v. Infusion über 60 Minuten gegeben wird (40). Gemäß Studienprotokoll wird Cisplatin in Kombination mit Durvalumab und Gemcitabin per 70 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v. Infusion über 60 Minuten an Tag 1 Q3W für vier Zyklen verabreicht. Alternativ kann Cisplatin auch zweimal pro Zyklus zu je 35 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 Q3W verabreicht werden. Dieses sogenannte *Split-Dose-Regime* bietet eine Option für Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die andernfalls keine Möglichkeit zur neoadjuvanten Chemotherapie hätten. Die Dosis von Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m² KOF und wird an Tag 1 und an Tag 8 Q3W als i.v. Infusion über 30 Minuten verabreicht. Die Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten Gemcitabin und Cisplatin in der neoadjuvanten Phase ebenfalls entsprechend der gleichen Dosierungen für insgesamt vier Zyklen.

Nach der radikalen Zystektomie erhielten die Patient:innen im Rahmen der adjuvanten Phase im Interventionsarm Durvalumab. Die empfohlene Dosis von Durvalumab in der Adjuvanz beträgt ebenfalls 1.500 mg, die als i.v. Infusion über 60 Minuten verabreicht wird. Im Gegensatz zur Neoadjuvanz erfolgt die Gabe hier als Monotherapie Q4W für bis zu acht Zyklen (12). Patient:innen im Kontroll-Arm erhielten keine aktive Behandlung, sondern wurden durch beobachtendes Abwarten engmaschig klinisch überwacht.

Die dualen primären Endpunkte der Studie waren das pathologisch vollständige Ansprechen (pCR) sowie das Ereignisfreie Überleben (EFS), welches im Rahmen dieses Dossiers als modifizierte Analyse dargestellt wird. Es wurden außerdem die Endpunkte Mortalität, patientenberichtete Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die im Dossier vorliegenden Analysen basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 29. Februar 2024 (finaler Datenschnitt). Für die Studie liegt außerdem der präspezifizierte Datenschnitt vom 14. Januar 2022 (Interimanalyse 1) für den zweiten dualen Endpunkt pCR vor.

Die NIAGARA-Studie wurde in 22 Ländern und in 168 Zentren durchgeführt. Die erste Patientin bzw. der erste Patient wurde am 16. November 2018 eingeschlossen, die letzte Patientin bzw. der letzte Patient am 23. August 2021.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 1.063 Patient:innen (FAS-Population) in die NIAGARA-Studie randomisiert (533 Patient:innen in den Durvalumab-Arm in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin und 530 Patient:innen in den Kontroll-Arm Gemcitabin und Cisplatin). Die SAS-Population umfasst 1.056 Patient:innen (Durvalumab-Arm: 530 Patient:innen und Kontroll-Arm: 526 Patient:innen).

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Region, Abstammung, Ethnizität, Gewicht, BMI und Raucherstatus waren die Studienarme vergleichbar. Ebenso waren sämtliche Krankheitscharakteristika zwischen den Studienarmen vergleichbar. Die für die Stratifizierung herangezogenen Variablen klinischer Tumorstatus, Nierenfunktion sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Alle Angaben zur Studienpopulation sind der Tabelle 4-10 zu entnehmen.

Beobachtungsdauer

In der NIAGARA-Studie waren die Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen größtenteils vergleichbar. Für die Sicherheit zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der medianen Beobachtungsdauer, im Durvalumab-Arm bei 14,29 Monaten und für den Kontroll-Arm bei 5,29 Monaten.

Alle Angaben zur Beobachtungsdauer sind der Tabelle 4-11 zu entnehmen.

Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate)^a		
n	533	530
Median	42,28	39,59
Min; Max	0,3; 64,6	0,0; 64,7
Beobachtungsdauer für Ereignisfreies Überleben (Monate)^a		
n	533	530
Median	34,66	27,73
Min; Max	0,0; 60,7	0,0; 61,3

NIAGARA-Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (Monate)^a		
n	533	530
Median	11,56	9,15
Min; Max	0,0; 63,0	0,0; 62,8
Beobachtungsdauer für EQ-5D-5L VAS (Monate)^a		
n	533	530
Median	11,37	8,94
Min; Max	0,0; 63,0	0,0; 62,8
Beobachtungsdauer für PGIS (Monate)^a		
n	533	530
Median	11,37	8,94
Min; Max	0,0; 63,0	0,0; 62,8
Beobachtungsdauer für PGIC (Monate)^a		
n	533	530
Median	11,37	8,94
Min; Max	0,0; 63,0	0,0; 62,8
Beobachtungsdauer für Sicherheit (Monate)^b		
n	530	526
Median	14,29	5,29
Min; Max	0,3; 24,6	0,3; 8,6
a: FAS-Population b: SAS-Population Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der NIAGARA-Studie lassen sich vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da die in der Studie eingeschlossenen Patient:innen mit MIBC hinsichtlich ihrer epidemiologischen Merkmale mit der entsprechenden Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar sind.

Die Mehrheit der in die NIAGARA-Studie eingeschlossenen Patient:innen war in beiden Armen männlich (82% im Durvalumab-Arm und 81,7% im Kontroll-Arm) und entspricht somit in etwa auch der Geschlechterverteilung der Inzidenz neuerkrankter MIBC-Patient:innen in Deutschland mit 73% männlichen Patienten (41).

Das mediane Alter in der NIAGARA-Studie liegt in beiden Studienarmen mit 65 Jahren im Durvalumab-Arm, bzw. 66 Jahren im Kontroll-Arm etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit MIBC. Im Jahr 2020 lag das mediane Erkrankungsalter für MIBC (internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*, ICD-10] C67) für Männer bei 75 Jahren und für Frauen bei 77 Jahren (41). Die angeführten Werte beziehen sich jedoch auf alle Stadien.

Etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen zeigt in beiden Armen der NIAGARA-Studie (54,6% im Durvalumab-Arm, bzw. 53% im Kontroll-Arm) eine Tumor PD-L1-Expression von $TC \geq 1\%$. Es ist davon auszugehen, dass dies dem Anteil der PD-L1-Expression in der deutschen Bevölkerung entspricht. Es ist jedoch anzumerken, dass der PD-L1-Status in Deutschland bisher nicht regelhaft bestimmt wird und keine Daten zum PD-L1-Status für Patient:innen im AWG vorliegen.

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 4-12: 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			
NIAGARA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach Randomisierungssequenz im Zuteilungsverhältnis 1:1 mithilfe eines *Interactive Voice/Web Response System* (IVRS/IWRS).

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Klinischer Tumorstatus, Nierenfunktion sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus.

Die NIAGARA-Studie ist eine gegenüber dem Sponsor verblindete Studie. Während der Sponsor keinen Zugang zu den Gesamtzusammenfassungen nach Behandlungsarm hatte, waren die Prüfarzt:innen und Patient:innen hinsichtlich der Studie nicht verblindet, um eine unangemessene Belastung der Patient:innen in der adjuvanten Therapiephase zu vermeiden. Der verblindete und unverblindete Zugang sowie die Benachrichtigungen wurden über das IVRS/IWRS kontrolliert. Mögliche Verzerrungen wurden durch die zentrale Randomisierung und die Verblindung des Sponsors/des globalen Studienteams reduziert.

Da für die NIAGARA-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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Sicherheit
		EFS ^a	Patientenberichtete Morbidität ^b		
NIAGARA	ja	ja	ja	ja	ja
a: Ergänzend EFS24, EFS-Einzelkomponenten sowie Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe/Ereignisse, pCR, Patient:innen mit Zystektomie und Zeit bis zur Zystektomie, DSS, MFS, DFS b: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L VAS, PGIS, PGIC c: Anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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.

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

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 4-14: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
NIAGARA	Gesamtüberleben <u>Definition</u> Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben. <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte durch die Prüfer:innen oder den Prüfer. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. >T2N0^a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das Konfidenzintervall wird mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Patient:innen, bei denen der Tod zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt war, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt von der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse) Ergänzend im Anhang 4-G: Gesamtüberleben nach 5 Jahren (OS5)
a: beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
NIAGARA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Beim Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv berichtbaren Endpunkt, sodass die fehlende Verblindung der Erheber:innen des Endpunktes keinen Einfluss auf die Berichterstattung hat. Das *Intention to treat* (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)		Effekt-schätzer
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	136 (25,5)	NE [NE; NE]	169 (31,9)	NE [NE; NE]	0,75 [0,59; 0,93] 0,0106
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-14) zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Das Risiko zu versterben war unter Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm statistisch signifikant um 25% reduziert (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,93]; $p=0,0106$). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 25,5% der Patient:innen (136 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 31,9% der Patient:innen (169 Patient:innen) im Kontroll-Arm verstorben. Es zeigt sich unter Durvalumab eine geringere Sterblichkeit. Die medianen Überlebenszeiten wurden in beiden Studienarmen nicht erreicht.

In der folgenden Abbildung 2 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dargestellt.

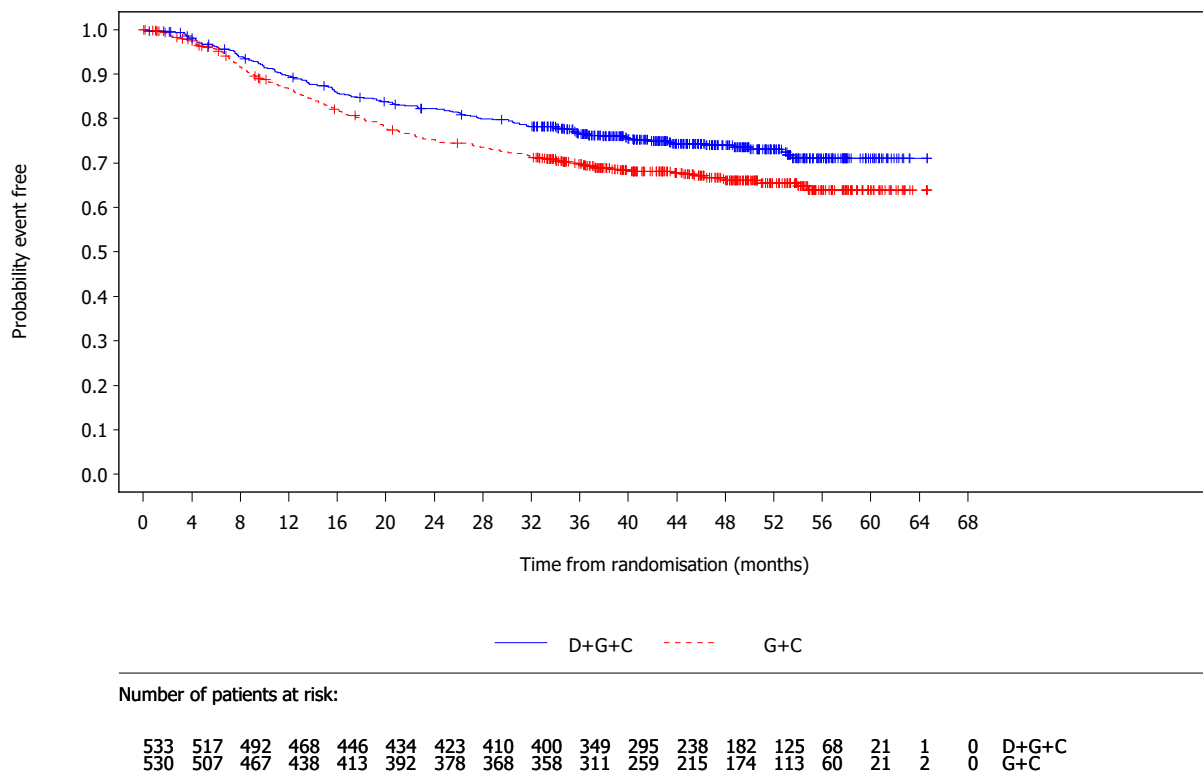


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Ereignisfreies 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 4-17: Operationalisierung von Endpunkt Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
NIAGARA	Ereignisfreies Überleben und EFS24 <u>Definition</u> Der primäre Endpunkt der Studie Ereignisfreies Überleben (EFS) wird im Folgenden als modifizierte Analyse dargestellt, entsprechend den Anforderungen des G-BA. Das Ereignisfreie Überleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: 1) Erstes erneutes Auftreten der Erkrankung nach radikaler Zystektomie, wobei dies den frühesten Zeitpunkt zwischen dem ersten Nachweis einer radiologisch eindeutigen neuen Läsion oder der pathologischen Bestätigung einer neuen Läsion, wenn eine Biopsie durchgeführt wird, entspricht; das erneute Auftreten der Erkrankung beinhaltet sowohl ein lokales (pelvines) als auch ein Rezidiv des Urothelkarzinoms in den Harnwegen, sowie das Auftreten von Fernmetastasen. 2) Zeitpunkt zu dem eine Operation bei Patient:innen hätte stattfinden sollen, bei denen eine radikale Zystektomie aus medizinischen Gründen ausgeschlossen war 3) Zeitpunkt zu dem eine Operation bei Patient:innen hätte stattfinden sollen, die eine radikale Zystektomie ablehnen oder bei denen die radikale Zystektomie nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte 4) Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet per BICR oder zentralem pathologischem Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich war. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. >T2N0^a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das Konfidenzintervall wird mittels der Profile-

Studie	Operationalisierung
	Likelihood-Methode ermittelt. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Patient:innen, die vor ihrem letzten auswertbaren RECIST-Befund, der Krankheitsprogression oder dem Versterben eine Folgetherapie begonnen haben, wurden nicht zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren RECIST-Befundes zensiert. Patient:innen ohne Progress oder Rezidiv oder Tod zum Analysezeitpunkt, wurden zum Zeitpunkt des letzten auswertbaren RECIST-Befunds zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Visiten oder ohne Baseline-Befund vor der neoadjuvanten Behandlung wurden am Tag 1 zensiert, sofern sie nicht innerhalb von 112 Tagen nach Randomisierung verstarben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Zusätzlich wird der Anteil von Patient:innen ohne Ereignis 24 Monate nach Randomisierung (EFS24) mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Um eine klare Differenzierung der EFS-Analysen zwischen der präspezifizierten Methodik und der modifizierten Operationalisierung entsprechend der G-BA Anforderungen zu ermöglichen, wird in den statistischen Auswertungen im Anhang 4-G für die hier dargestellten Ergebnisse die Bezeichnung „modified EFS (mEFS)“ verwendet. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse)
	Ergänzend: Ereignisfreies Überleben - Einzelkomponenten <u>Definition</u> Die Einzelkomponenten des Ereignisfreien Überlebens sind definiert als die getrennte Auswertung der Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der oben genannten vier Ereignisse: 1) Erstes erneutes Auftreten der Erkrankung nach radikaler Zystektomie 2) Durchführung einer radikalen Zystektomie aus medizinischen Gründen nicht möglich 3) Ablehnung einer radikalen Zystektomie durch die Patientin oder den Patienten oder intra-operatives Scheitern der radikalen Zystektomie 4) Tod. <u>Erhebung & Analysepopulation</u> Die Erhebung sowie die Analysepopulation erfolgt analog zur Hauptanalyse. <u>Analysemethode</u> Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse getrennt nach Studienarm nach den EFS-Einzelkomponenten. Die Zensierung erfolgt analog zur Hauptanalyse. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse)
	Ergänzend: Ereignisfreies Überleben –Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe/Ereignisse <u>Definition</u> Ergänzend zur Darstellung der Einzelkomponenten erfolgt für die unter 2) und 3) gelisteten Komponenten eine detailliertere Auflistung der einzelnen Ereignisse wie folgt: Für die Patient:innen, bei denen eine Durchführung der radikalen Zystektomie aus medizinischen Gründen nicht möglich war, erfolgt eine Aufstellung nach den Einzelereignissen • Nicht operationsfähig (z. B. reduzierter ECOG-PS) • Fortschreiten der Erkrankung • UE • Arztentscheid

Studie	Operationalisierung
	Für die Patient:innen, die eine radikale Zystektomie ablehnen oder ein intra-operatives Scheitern der radikalen Zystektomie vorliegt, erfolgt eine Aufstellung nach den Einzelereignissen • Patient:innen mit Ablehnung einer radikalen Zystektomie • Patient:innen mit nicht erfolgreicher Durchführung einer radikalen Zystektomie (R1-Resektion, intra-operative Entscheidung) • Patient:innen mit Abbruch der Studienteilnahme nach dem erwarteten Datum der Zystektomie • Tod <u>Erhebung & Analysepopulation</u> Die Erhebung und Analysepopulation erfolgte analog zur Hauptanalyse. <u>Analysemethode</u> Es erfolgte eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse getrennt nach Studienarm nach den jeweiligen Einzelereignissen. Die Zensierung erfolgte analog zur Hauptanalyse. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse)
	Ergänzend: Ereignisfreies Überleben - Pathologisches vollständiges Ansprechen <u>Definition</u> Die Rate des pathologischen vollständigen Ansprechens (pCR) ist definiert als der Anteil der Patient:innen, bei denen die pathologische Einstufung als T0N0M0 erfolgte, basierend auf Proben, die nach der neoadjuvanten Behandlung durch radikale Zystektomie entnommen wurden. <u>Erhebung</u> Das pCR wird durch eine zentrale pathologische Überprüfung und lokale Pathologie beurteilt. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Analyse erfolgte mithilfe eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells, in dem die Stratifizierungsfaktoren (Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. >T2N0^a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) als Kovariaten verwendet wurden. Es wurden das OR sowie das zugehörige Konfidenzintervall (per Profile-Likelihood-Methode) berichtet. Der p-Wert wurde ebenfalls per Profile-Likelihood-Methode bestimmt. Ergänzend erfolgte mithilfe eines log-binomialen Regressionsmodells die Berichterstattung des RR sowie das zugehörige Konfidenzintervall und dem p-Wert, beide bestimmt anhand der Profile-Likelihood-Methode. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse)
	Ergänzend: Ereignisfreies Überleben – Patient:innen mit Zystektomie und Zeit bis zur Zystektomie <u>Definition</u> Der Anteil der Patient:innen mit radikaler Zystektomie wird als der Anteil der Patient:innen definiert, die nach der neoadjuvanten Behandlung eine radikale Zystektomie durchführen haben lassen. Als Nenner wird hierbei die Anzahl der Patient:innen der ITT-Population herangezogen. Die Zeit bis zur Zystektomie ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der durchgeführten Zystektomie. Der Median wird über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. <u>Erhebung</u>

Studie	Operationalisierung
	Der Anteil der Patient:innen mit radikaler Zystektomie wird anhand der Bewertung durch die/den Prüffürztin/Prüffarzt erhoben. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Analysen erfolgten mithilfe eines stratifizierten logistischen Regressionsmodells, in dem die Stratifizierungsfaktoren (Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. >T2N0^a], ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) als Kovariaten verwendet werden. Es wurden das OR sowie das zugehörige Konfidenzintervall (per Profile-Likelihood-Methode) berichtet. Der p-Wert wurde ebenfalls per Profile-Likelihood-Methode bestimmt. Ergänzend erfolgte mithilfe eines log-binomialen Regressionsmodells die Berichterstattung des RR sowie das zugehörige Konfidenzintervall und dem p-Wert, beide bestimmt anhand der Profile-Likelihood-Methode. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. >T2N0^a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das Konfidenzintervall wird mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse) Ergänzend im Anhang 4-G: Krankheitsspezifisches Überleben (DSS) Ergänzend im Anhang 4-G: Metastasenfreies Überleben (MFS) Ergänzend im Anhang 4-G: Krankheitsfreies Überleben (DFS)
a: beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies 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
NIAGARA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Ereignisfreie Überleben war ein dualer Endpunkt der NIAGARA-Studie. Die Erhebung erfolgte verblindet per zentralem verblindeten unabhängigem Komitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) oder zentralem pathologischem Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Die hier dargestellte Analyse des modifizierten Ereignisfreien Überlebens wurde basierend auf dem EFS-Endpunkt durchgeführt.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ereignisfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)		Effekt-schätzer
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Ereignisfreies Überleben und EFS24					
Ereignisfreies Überleben	187 (35,1)	NE [NE; NE]	246 (46,4)	46,1 [32,2; NE]	0,68 [0,56; 0,82] <0,0001
EFS24	67,9% [63,6; 71,7] ^a		59,8% [55,4; 64,0] ^a		
<i>Ereignisfreies Überleben – Einzelkomponenten & Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe/Ereignisse</i>					
Erstes erneutes Auftreten der Erkrankung nach radikaler Zystektomie	69 (12,9)	-	87 (16,4)	-	-
Durchführung einer radikalen Zystektomie aus medizinischen Gründen nicht möglich	20 (3,8)	-	27 (5,1)	-	-
Nicht operationsfähig (z. B. reduzierter ECOG-PS)	2 (0,4)	-	6 (1,1)	-	-
Fortschreiten der Erkrankung	8 (1,5)	-	9 (1,7)	-	-
UE	6 (1,1)	-	7 (1,3)	-	-
Arztentscheid	4 (0,8)	-	5 (0,9)	-	-
Ablehnung einer radikalen Zystektomie durch die Patientin oder den Patienten oder intra-operatives Scheitern der radikalen Zystektomie ^b	28 (5,3)	-	42 (7,9)	-	-
Patient:innen mit Ablehnung einer radikalen Zystektomie	1 (0,2)	-	5 (0,9)	-	-
Patient:innen mit nicht erfolgreicher Durchführung einer radikalen Zystektomie (R1-Resektion, intra-operative Entscheidung)	1 (0,2)	-	0	-	-

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)		Effekt-schätzer
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Patient:innen mit Abbruch der Studienteilnahme nach dem erwarteten Datum der Zystektomie	25 (4,7)	-	35 (6,6)	-	-
Tod	1 (0,2)	-	2 (0,4)	-	-
Tod	68 (12,8)	-	85 (16,0)	-	-
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) a: Angabe zum EFS24 mittels Kaplan-Meier-Methode sowie dem zugehörigen 95%-KI, Angaben in Prozent. b: Neben den gelisteten Ereignissen wurden zudem die Ereignisse zur medizinisch nicht gerechtfertigten partiellen Zystektomie (Durvalumab-Arm: 1 Patient:in [0,2%]; Kontroll-Arm: 5 Patient:innen [0,9%]) sowie zur versäumten Durchführung einer verzögerten Zystektomie (Durvalumab-Arm: 1 Patient:in [0,2%]; Kontroll-Arm: 0 Patient:innen [0%]) berichtet. Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-17) zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für das EFS liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten vor (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; $p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 35,1% der Patient:innen (187 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 46,4% der Patient:innen (246 Patient:innen) im Kontroll-Arm ein EFS-Ereignis. Das Risiko war unter der Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm um 32% reduziert. Das mediane EFS wurde im Durvalumab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht, im Kontroll-Arm betrug es 46,1 Monate.

Hinsichtlich der Einzelkomponenten des EFS sowie der Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe/Ereignisse zeigen sich nur geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, wobei der Anteil der Patient:innen im Kontroll-Arm für jede berichtete Komponente höher ist als der Anteil der Patient:innen im Durvalumab-Arm.

Unterstützend zeigt sich, dass das EFS24, welches den Anteil von Patient:innen ohne Ereignis 24 Monate nach Randomisierung misst, im Durvalumab-Arm von 67,9% [63,6%; 71,7%] der Patient:innen erreicht wird, im Kontroll-Arm sind es hingegen nur 59,8% [55,4%; 64,0%].

In der folgenden Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignisfreie Gesamtüberleben dargestellt.

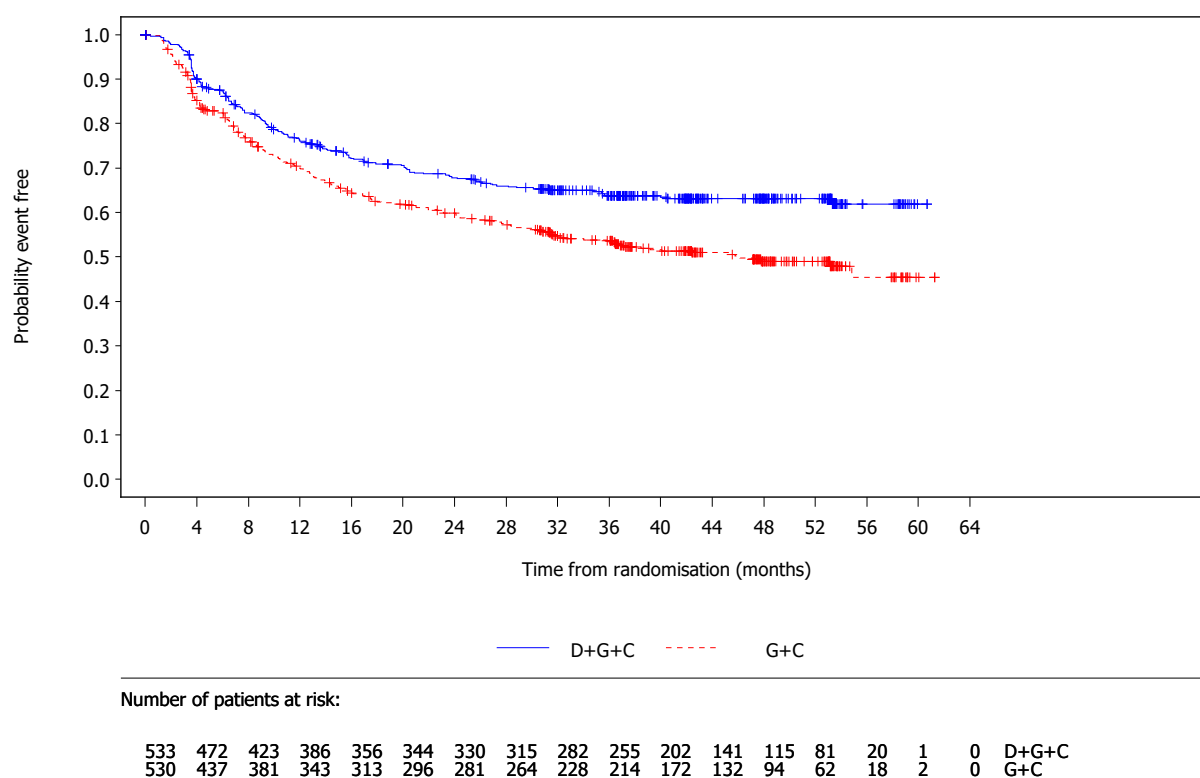


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben – pCR sowie Zystektomie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)		Effektschätzer
	n (%)	Median in Wochen [25%- Quantil, 75%- Quantil]	n (%)	Median in Wochen [25%- Quantil, 75%- Quantil]	[95%-KI] p-Wert
Pathologisches vollständiges Ansprechen (pCR)	199 (37,3)	-	146 (27,5)	-	OR: 1,57 [1,21; 2,03] 0,0006 RR: 1,36 [1,14; 1,62] 0,0006
Patient:innen mit radikaler Zystektomie	470 (88,2)	-	446 (84,2)	-	OR: 1,41 [0,99; 2,00] 0,0567 RR: 1,05 [1,00; 1,10] 0,0567

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533)		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530)		Effektschätzer
	n (%)	Median in Wochen [25%- Quantil, 75%- Quantil]	n (%)	Median in Wochen [25%- Quantil, 75%- Quantil]	[95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Zystektomie	469 (88,0)	16,3 [14,7; 18,4]	441 (83,2)	16,1 [14,3; 18,3]	HR: 0,94 [0,82; 1,07] 0,3358
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Die Methodik ist dem Operationalisierungskasten (Tabelle 4-17) zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für das pathologische vollständige Ansprechen (pCR) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patient:innen unter Durvalumab-Behandlung (RR [95%-KI]: 1,36 [1,14; 1,62]; $p=0,0006$). So hatten 37,3% der Patient:innen im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 27,5% der Patient:innen im Kontroll-Arm ein pCR.

Für die Patient:innen mit einer radikalen Zystektomie ist der Anteil in beiden Armen in etwa gleich: Insgesamt wurde bei 88,2% der Patient:innen im Durvalumab-Arm gegenüber 84,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm eine radikale Zystektomie durchgeführt. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,05 [1,00; 1,10]; $p=0,0567$).

Im Median war die Zeit von der Randomisierung bis zur Zystektomie für Patient:innen unter Durvalumab-Behandlung mit 16,3 Wochen geringfügig länger als im Kontroll-Arm, bei dem die Patient:innen im Median eine Zeit von 16,1 Wochen bis zur Zystektomie hatten. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,07]; $p=0,3358$)¹⁷.

¹⁷ Die Analyse der Zeit bis zur Zystektomie basiert auf Patient:innen, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde. Der Anteil der Patient:innen mit Zystektomie schließt jedoch weitere sechs Patient:innen mit ein, bei denen eine partielle Zystektomie durchgeführt wurde. Die Ergebnisse und die grundlegenden Aussagen ändern sich hier jedoch nicht, weswegen diese Darstellung beibehalten wird.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Patientenberichtete Morbidität

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt patientenberichtete Morbidität

Studie	Operationalisierung
NIAGARA	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome <u>Definition</u> Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zur Erhebung der Symptome dienen und sich auf drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptomen (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und einem Score zu finanziellen Schwierigkeiten, sowie dem globalen Gesundheitsstatus aufteilen. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß <i>EORTC-Scoring Manual</i> . Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0-100 Punkten übertragen. Bei den Symptomskalen indiziert ein höherer Wert einen schlechteren Gesundheitszustand.
	EQ-5D-5L VAS <u>Definition</u> Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS). Die Werte der VAS reichen von 0 (schlechtester möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D-5L den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten wider.
	PGIS <u>Definition</u> Der PGIS basiert auf einer 6-Punkte-Skala und gibt die Einschätzung der Patientin oder des Patienten hinsichtlich des Gesamteindrucks vom Schweregrad der Symptome zum Zeitpunkt der Erhebung an: • Keine Symptome (0) • Sehr mild (1) • Mild (2) • Moderat (3)

Studie	Operationalisierung
	• Schwer (4) • Sehr schwer (5)
	PGIC <u>Definition</u> Der PGIC dient der Bewertung der Veränderung der Krankheitslast und Symptomatik unter der Behandlung und wird auf einer 7-stufigen Skala erhoben: • Deutlich besser (+3) • Etwas besser (+2) • Wenig besser (+1) • Unverändert (0) • Wenig schlechter (-1) • Etwas schlechter (-2) • Deutlich schlechter (-3) <u>Erhebung</u> Der EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D-5L VAS wurde zu Baseline und dann alle 4 Wochen bis zur radikalen Zystektomie sowie alle 4 Wochen nach radikaler Zystektomie erhoben. Des Weiteren erfolgte eine Nachbeobachtung nach Abbruch oder nach letzter adjuvanter Studiendosis (für Patient:innen im Durvalumab-Arm) bzw. nach letzter adjuvanter Studienvisite (für Patient:innen im Kontroll-Arm), wobei die Erhebungen entsprechend nach 30 Tagen (± 3 Tage), nach 2 und 3 Monaten (± 1 Woche) sowie ab 6 Monaten alle 8 Wochen bis zum Wiederauftreten der Krankheit, einer nachfolgenden Therapie oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was zuerst eintrat) stattfand. Der PGIS wurde zu Baseline und dann alle 4 Wochen bis zur radikalen Zystektomie sowie alle 4 Wochen nach radikaler Zystektomie erhoben. Der PGIC wurde 4 Wochen nach dem ersten Tag des ersten Zyklus (C1D1) und danach alle 4 Wochen sowie alle 4 Wochen nach radikaler Zystektomie erhoben. Für beide Fragebögen erfolgte eine Nachbeobachtung nach Abbruch oder letzter adjuvanter Studiendosis (für Patient:innen im Durvalumab-Arm) bzw. nach letzter adjuvanter Studienvisite (für Patient:innen im Kontroll-Arm), wobei die Erhebungen entsprechend nach 30 Tagen (± 3 Tage), nach 2 und 3 Monaten (± 1 Woche) sowie ab 6 Monaten alle 8 Wochen bis zum Wiederauftreten der Krankheit, einer nachfolgenden Therapie oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was zuerst eintrat) stattfand. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Zeit bis zur ersten Verschlechterung: Für den EORTC QLQ-C30 war die Zeit bis zur ersten Verschlechterung definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik mit einer Abnahme um mindestens 10 Punkte. Für den EQ-5D-5L VAS war die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitsstatus definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur ersten Verringerung um die MID $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, hier entsprechend 15 Punkte. Der PGIS wurde mittels der Zeit von Randomisierung bis zum frühesten Datum der Verschlechterung der Skala um den MID 15% erhoben, was in diesem Fall einer Stufe auf der Skalenkategorie entspricht.

Studie	Operationalisierung
	Der PGIC wurde mittels der Zeit von dem ersten Tag des ersten Zyklus (C1D1) bis zum frühesten Datum der Verschlechterung auf die Stufen ‘Wenig schlechter (-1)’, ‘Etwas schlechter (-2)’ oder ‘Deutlich schlechter (-3)’ erhoben. Bei allen Fragebögen wurde das HR und das zugehörige 95%-KI mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. >T2N0a], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) und unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Das Konfidenzintervall wird mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. Weiterhin erfolgt eine tabellarische sowie grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf, ebenfalls in Anhang 4-G. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 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 der letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Die Zensierung auf Basis keiner klinisch relevanten Verschlechterung schließt Patient:innen mit ein, die aufgrund eines zu niedrigen Baseline-Scores keine Verschlechterung erfahren können. 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. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse)
a: beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Morbidität 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
NIAGARA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der patientenberichteten Morbidität wurde basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Das Ausfüllen der entsprechenden Fragebögen erfolgte durch die Patientin oder den Patienten, eine Verblindung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts patientenberichtete Morbidität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Die nachfolgende Tabelle 4-23 zeigt eine zusammenfassende Übersicht der Rücklaufquoten. Eine detaillierte Auflistung ist dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Tabelle 4-23: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS sowie PGIS und PGIC – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl auswertbarer Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
EORTC QLQ-C30				
Baseline	439/533	450/530	82,4	84,9
Woche 5	395/521	402/503	76,4	79,9
Woche 9	369/511	348/477	72,2	73,0
Woche 13	313/491	285/451	63,7	63,2
Woche 17	229/399	207/387	57,4	53,5

Zeitpunkt	Anzahl auswertbarer Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Woche 21	188/365	179/340	51,5	52,6
Woche 25	119/226	82/185	52,7	44,3
Adjuvant Woche 1	195/383	197/383	50,9	51,4
Adjuvant Woche 5	226/365	213/372	61,9	57,3
Adjuvant Woche 9	224/345	192/355	64,9	54,1
Adjuvant Woche 13	217/330	189/351	65,8	53,8
Adjuvant Woche 17	220/325	208/343	67,7	60,6
Adjuvant Woche 21	215/315	193/332	68,3	58,1
Adjuvant Woche 25	199/301	201/321	66,1	62,6
Adjuvant Woche 29	196/264	186/262	74,2	71,0
Follow-Up 1	229/529	200/515	43,3	38,8
Follow-Up 2	216/528	176/514	40,9	34,2
Follow-Up 3	218/528	181/512	41,3	35,4
Follow-Up 4	173/384	147/323	45,1	45,5
Follow-Up 5	166/376	144/307	44,1	46,9
Follow-Up 6	163/362	142/297	45,0	47,8
Follow-Up 7	159/360	137/285	44,5	48,1
Follow-Up 8	157/356	133/279	44,1	47,7
Follow-Up 9	148/349	133/276	42,4	48,2
Follow-Up 10	135/345	134/273	39,1	49,1
Follow-Up 11	141/342	131/272	41,2	48,2
Follow-Up 12	141/334	119/267	42,2	44,6
Follow-Up 13	134/321	119/252	41,7	47,2
Follow-Up 14	118/307	101/235	38,4	43,0
Follow-Up 15	127/294	113/219	43,2	51,6
Follow-Up 16	107/269	91/201	39,8	45,3
Follow-Up 17	103/253	82/189	41,7	43,4
Follow-Up 18	98/239	85/179	41,0	47,5
Follow-Up 19	91/216	80/168	42,1	47,6
Follow-Up 20	80/193	67/150	41,5	44,7
Follow-Up 21	73/172	61/134	42,4	45,5
Follow-Up 22	64/150	54/108	42,7	50,0
Follow-Up 23	51/126	43/89	40,5	48,3

Zeitpunkt	Anzahl auswertbarer Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Follow-Up 24	44/102	34/67	43,1	50,7
Follow-Up 25	28/78	22/51	35,9	43,1
Follow-Up 26	22/58	22/39	37,9	56,4
Follow-Up 27	16/42	13/23	38,1	56,5
Follow-Up 28	7/28	3/14	25,0	21,4
Follow-Up 29	6/16	4/8	37,5	50,0
Follow-Up 30	4/9	0/2	44,4	0,0
Follow-Up 31	2/7	0/1	28,6	0,0
Follow-Up 32	1/4	0/1	25,0	0,0
Follow-Up 33	1/2	0/0	50,0	0,0
EQ-5D-5L VAS				
Baseline	417/533	430/530	78,2	81,1
Woche 5	368/521	374/503	70,6	74,4
Woche 9	340/511	321/477	66,5	67,3
Woche 13	296/491	268/451	60,3	59,4
Woche 17	219/399	195/387	54,9	50,4
Woche 21	183/365	170/340	50,0	50,1
Woche 25	115/226	80/185	50,9	43,2
Adjuvanz Woche 1	191/383	190/383	49,9	49,6
Adjuvanz Woche 5	220/365	206/372	60,3	55,4
Adjuvanz Woche 9	217/345	184/355	62,9	51,8
Adjuvanz Woche 13	210/330	188/351	63,6	53,6
Adjuvanz Woche 17	215/325	203/343	66,2	59,2
Adjuvanz Woche 21	211/315	189/332	67,0	56,9
Adjuvanz Woche 25	193/301	165/321	64,1	60,7
Adjuvanz Woche 29	192/264	182/262	72,7	69,5
Follow-Up 1	225/529	195/515	42,5	37,9
Follow-Up 2	213/528	173/514	40,3	33,7
Follow-Up 3	214/528	177/512	40,5	37,6
Follow-Up 4	169/384	143/323	44,0	44,3
Follow-Up 5	166/376	142/307	44,1	46,3
Follow-Up 6	158/362	141/297	43,6	47,5
Follow-Up 7	157/360	136/285	43,6	47,7

Zeitpunkt	Anzahl auswertbarer Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Follow-Up 8	156/356	131/279	43,8	47,0
Follow-Up 9	146/349	132/276	41,8	47,8
Follow-Up 10	134/345	133/273	38,8	48,7
Follow-Up 11	140/342	128/272	40,9	47,1
Follow-Up 12	141/334	118/267	42,2	44,2
Follow-Up 13	131/321	118/252	40,8	46,8
Follow-Up 14	116/307	101/235	37,8	43,0
Follow-Up 15	126/294	113/219	42,9	51,6
Follow-Up 16	105/269	91/201	39,0	45,3
Follow-Up 17	103/253	81/189	40,7	42,9
Follow-Up 18	97/239	85/179	40,6	47,5
Follow-Up 19	89/216	79/168	41,2	47,0
Follow-Up 20	79/193	67/150	40,9	44,7
Follow-Up 21	72/172	60/134	41,9	44,8
Follow-Up 22	62/150	53/108	41,3	49,1
Follow-Up 23	51/126	43/89	40,5	48,3
Follow-Up 24	44/102	34/67	43,1	50,7
Follow-Up 25	28/78	22/51	35,9	43,1
Follow-Up 26	22/58	21/39	37,9	53,8
Follow-Up 27	16/42	13/23	38,1	56,5
Follow-Up 28	7/28	3/14	25,0	23,8
Follow-Up 29	6/16	4/8	37,5	50,0
Follow-Up 30	4/9	0/2	44,4	0,0
Follow-Up 31	2/7	0/1	28,6	0,0
Follow-Up 32	1/4	0/1	25,0	0,0
Follow-Up 33	1/2	0,0	50,0	0,0
PGIS				
Baseline	418/533	432/530	78,4	81,5
Woche 5	370/521	374/503	71,0	74,4
Woche 9	341/511	324/477	66,7	67,9
Woche 13	297/491	269/451	60,5	59,6
Woche 17	220/399	196/387	55,1	50,6
Woche 21	186/365	171/340	51,0	50,3

Zeitpunkt	Anzahl auswertbarer Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Woche 25	115/226	80/185	50,9	43,2
Adjuvanz Woche 1	191/383	190/383	49,9	49,6
Adjuvanz Woche 5	221/365	206/372	60,5	55,4
Adjuvanz Woche 9	218/345	184/355	63,2	51,8
Adjuvanz Woche 13	210/330	188/351	63,6	53,6
Adjuvanz Woche 17	215/325	204/343	66,	59,5
Adjuvanz Woche 21	212/315	189/332	67,3	56,9
Adjuvanz Woche 25	194/301	196/321	64,5	61,1
Adjuvanz Woche 29	192/264	182/262	72,7	69,5
Follow-Up 1	226/529	195/515	42,7	37,9
Follow-Up 2	213/528	173/514	40,3	33,7
Follow-Up 3	216/528	178/512	40,9	34,8
Follow-Up 4	168/384	145/323	43,8	44,9
Follow-Up 5	166/376	142/307	44,1	46,3
Follow-Up 6	158/362	141/297	43,6	47,5
Follow-Up 7	158/360	136/285	43,9	47,7
Follow-Up 8	156/356	131/279	43,8	47,0
Follow-Up 9	146/349	133/276	41,8	48,2
Follow-Up 10	134/345	133/273	38,8	48,7
Follow-Up 11	140/342	130/272	40,9	47,8
Follow-Up 12	141/334	118/267	42,2	44,2
Follow-Up 13	132/321	118/252	41,1	46,8
Follow-Up 14	116/307	101/235	37,8	43,0
Follow-Up 15	126/294	113/219	42,9	51,6
Follow-Up 16	105/269	91/201	39,0	45,3
Follow-Up 17	103/253	81/189	40,7	42,9
Follow-Up 18	97/239	85/179	40,6	47,5
Follow-Up 19	90/216	79/168	41,7	47,0
Follow-Up 20	79/193	67/150	40,9	44,7
Follow-Up 21	72/172	61/134	41,9	45,5
Follow-Up 22	62/150	53/108	41,3	49,1
Follow-Up 23	51/126	43/89	40,5	48,3
Follow-Up 24	44/102	32/67	43,1	50,7

Zeitpunkt	Anzahl auswertbarer Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Follow-Up 25	28/78	22/51	35,9	43,1
Follow-Up 26	22/58	21/39	37,9	53,8
Follow-Up 27	16/42	13/23	38,1	56,5
Follow-Up 28	7/28	3/14	25,0	21,4
Follow-Up 29	6/16	4/8	37,5	50,0
Follow-Up 30	4/9	0/2	44,4	0,0
Follow-Up 31	2/7	0/1	28,6	0,0
Follow-Up 32	1/4	0/1	25,0	0,0
Follow-Up 33	1/2	0/0	50,0	0,0
PGIC				
Woche 5	353/521	363/503	67,8	72,2
Woche 9	342/511	327/477	66,9	67,9
Woche 13	297/491	272/451	60,5	60,3
Woche 17	223/399	197/387	55,9	50,9
Woche 21	186/365	174/340	51,0	51,2
Woche 25	115/226	80/185	50,9	43,2
Adjuvanz Woche 1	191/383	192/383	49,9	50,1
Adjuvanz Woche 5	223/356	207/372	61,1	55,6
Adjuvanz Woche 9	219/345	186/355	63,5	52,4
Adjuvanz Woche 13	214/330	188/351	64,8	53,6
Adjuvanz Woche 17	214/325	204/343	65,8	59,5
Adjuvanz Woche 21	212/315	189/332	67,3	56,9
Adjuvanz Woche 25	194/301	196/321	64,5	61,1
Adjuvanz Woche 29	193/264	183/262	73,1	69,8
Follow-Up 1	225/529	194/515	42,5	37,7
Follow-Up 2	212/528	173/514	40,2	33,7
Follow-Up 3	216/528	178/512	40,9	34,8
Follow-Up 4	169/384	145/323	44,0	44,9
Follow-Up 5	166/376	143/307	44,1	46,6
Follow-Up 6	158/362	141/297	43,6	47,5
Follow-Up 7	158/360	137/285	43,9	48,1
Follow-Up 8	157/356	132/279	44,1	47,3
Follow-Up 9	146/349	133/276	41,8	48,2

Zeitpunkt	Anzahl auswertbarer Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote ^a in %	
	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab	Gem+Cis // beob. Abwarten
Follow-Up 10	134/345	133/273	38,8	48,7
Follow-Up 11	140/342	130/272	40,9	47,8
Follow-Up 12	141/334	118/267	42,2	44,2
Follow-Up 13	133/321	118/252	41,4	46,8
Follow-Up 14	117/307	101/235	38,1	43,0
Follow-Up 15	126/294	113/219	42,9	51,6
Follow-Up 16	106/269	91/201	39,4	45,3
Follow-Up 17	102/253	82/189	40,3	43,4
Follow-Up 18	97/239	85/179	40,6	47,5
Follow-Up 19	90/216	79/168	41,7	47,0
Follow-Up 20	79/193	67/150	40,9	44,7
Follow-Up 21	72/172	61/134	41,9	45,5
Follow-Up 22	62/150	54/108	41,3	50,0
Follow-Up 23	51/126	43/89	40,5	48,3
Follow-Up 24	44/102	34/67	43,1	50,7
Follow-Up 25	28/78	22/51	35,6	43,1
Follow-Up 26	22/58	21/39	37,9	53,8
Follow-Up 27	16/42	13/23	38,1	56,5
Follow-Up 28	7/28	3/14	25,0	21,4
Follow-Up 29	6/16	4/8	37,5	50,0
Follow-Up 30	4/9	0/2	44,4	0,0
Follow-Up 31	2/7	0/1	28,6	0,0
Follow-Up 32	1/4	0/1	25,0	0,0
Follow-Up 33	1/2	0/0	50,0	0,0
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der auswertbaren Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G				

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome - RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=533)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=530)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
NIAGARA					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand	326 (61,2)	1,8 [1,8; 1,9]	312 (58,9)	1,8 [1,8; 1,9]	1,01 [0,86; 1,18] 0,9433
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Fatigue	385 (72,2)	1,0 [1,0; 1,0]	360 (67,9)	1,0 [1,0; 1,1]	1,12 [0,97; 1,30] 0,1403
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	322 (60,4)	1,8 [1,1; 1,8]	296 (55,8)	1,8 [1,1; 1,8]	1,09 [0,93; 1,28] 0,3040
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schmerzen	309 (58,0)	2,9 [2,7; 3,6]	310 (58,5)	2,7 [1,9; 3,6]	0,94 [0,81; 1,11] 0,4690
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	290 (54,4)	2,8 [2,7; 2,9]	252 (47,5)	2,8 [2,7; 3,2]	1,04 [0,87; 1,23] 0,6878
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	319 (59,8)	1,8 [1,8; 1,9]	309 (58,3)	1,8 [1,6; 1,8]	0,97 [0,83; 1,14] 0,6783
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	259 (48,6)	3,7 [2,9; 3,8]	239 (45,1)	3,8 [3,6; 4,6]	1,07 [0,90; 1,28] 0,4553

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=533)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=530)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Verstopfung	287 (53,8)	1,9 [1,8; 2,7]	290 (54,7)	1,8 [1,8; 2,4]	0,90 [0,76; 1,06] 0,2221
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Diarrhö	220 (41,3)	4,7 [4,5; 5,7]	198 (37,4)	5,5 [4,6; 6,0]	1,13 [0,93; 1,37] 0,2394
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	216 (40,5)	4,7 [4,1; 5,5]	198 (37,4)	4,7 [4,4; 5,6]	1,02 [0,84; 1,24] 0,8812
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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

4.3.1.3.1.3.2 EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=533)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=530)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
NIAGARA					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EQ- 5D-5L Visuelle Analogskala	256 (48,0)	3,7 [2,9; 4,3]	239 (45,1)	2,9 [2,7; 3,7]	0,97 [0,81; 1,16] 0,7071
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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

4.3.1.3.1.3.3 PGIC und PGIS – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC und PGIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=533)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=530)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
NIAGARA					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - PGIC	227 (42,6)	5,3 [4,6; 7,3]	246 (46,4)	4,2 [2,9; 5,0]	0,82 [0,69; 0,99] 0,0371

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=533)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=530)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für den PGIC zeigte sich ein geringer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,82 [0,69; 0,99]; p=0,0371). Im Durvalumab-Arm betrug die mediane Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung 5,3 Monate und im Kontroll-Arm 4,2 Monate.

In der folgenden Abbildung 4 ist die Kaplan-Meier-Kurve für den PGIC – Gesundheitszustand dargestellt.

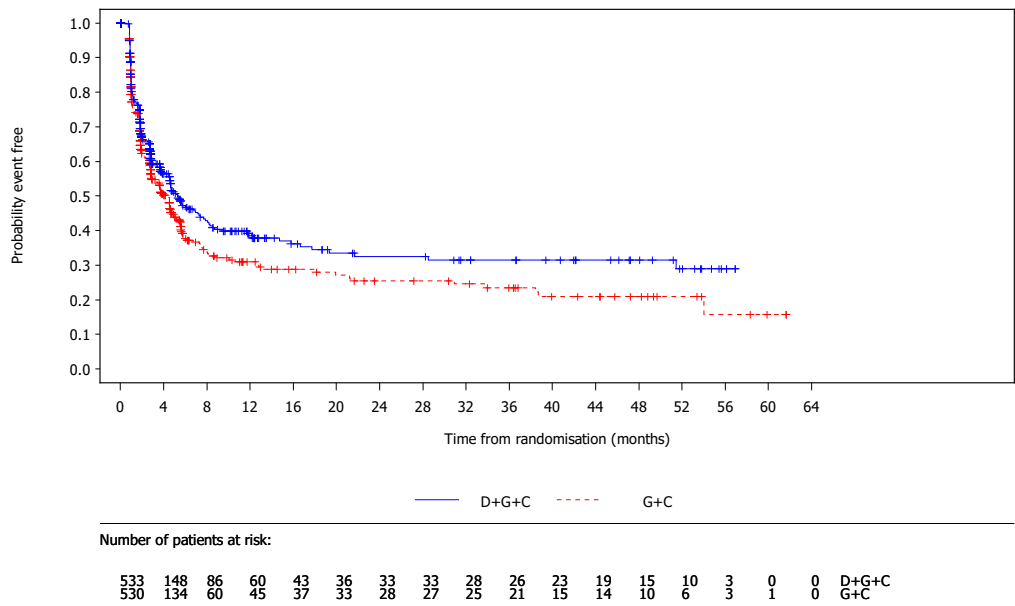


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für PGIC – Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=533)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=530)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
NIAGARA					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - PGIS	182 (34,1)	4,8 [3,7; 5,7]	185 (34,9)	4,9 [3,6; 5,7]	0,96 [0,78; 1,18] 0,6894
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
NIAGARA	EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome <u>Definition</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität resultiert aus Auswertungen des EORTC QLQ-C30. Aufbau und Auswertung können Tabelle 4-21 entnommen werden. <u>Erhebung</u> Erhebungszeiträume und -bedingungen können Tabelle 4-21 entnommen werden. Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen die folgenden Funktionsskalen betrachtet: • Körperfunktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion Analog zur Auswertung für die patientenberichtete Morbidität werden die Skalen so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Hier bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt: Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik über eine Abnahme um mindestens 10 Punkte. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Klinischer Tumorstatus [T2N0 vs. >T2N0], Nierenfunktion [ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion] sowie Tumor PD-L1-Expressionsstatus [hoch vs. niedrig/negativ]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für nicht statistisch signifikante Ergebnisse sind die Kaplan-Meier-Kurven dem Anhang 4-G zu entnehmen. Weiterhin erfolgt eine tabellarische sowie grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf, ebenfalls in Anhang 4-G. Patient:innen, für die zum Auswertungszeitpunkt keine auswertbare Bewertung oder keine Daten zu Baseline vorlagen, wurden zu Tag 1 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 der letzten auswertbaren Bewertung zensiert. Die Zensierung auf Basis keiner klinisch relevanten Verschlechterung schließt Patient:innen mit ein, die aufgrund eines zu niedrigen Baseline-Scores keine Verschlechterung erfahren können.

Studie	Operationalisierung
	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. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse)
a: beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
NIAGARA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Das Ausfüllen des Fragebogens erfolgte durch die Patientin oder den Patienten, eine Verblindung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Eine zusammenfassende Übersicht der Rücklaufquoten ist der Tabelle 4-23, eine detaillierte Auflistung ist dem Anhang 4-G zu entnehmen.

4.3.1.3.1.4.1 EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen - RCT

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 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=533)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=530)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
NIAGARA					
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30: Körperfunktion	346 (64,9)	2,7 [1,9; 2,7]	339 (64,0)	1,9 [1,8; 2,7]	0,96 [0,82; 1,12] 0,5976
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion	356 (66,8)	1,8 [1,1; 1,8]	337 (63,6)	1,8 [1,8; 1,8]	1,05 [0,90; 1,22] 0,5434
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion	320 (60,0)	2,3 [1,8; 2,8]	280 (52,8)	2,7 [2,0; 2,9]	1,16 [0,99; 1,36] 0,0794
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion	251 (47,1)	3,8 [3,6; 4,7]	243 (45,8)	4,0 [3,6; 4,6]	1,00 [0,83; 1,19] 0,9648
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion	322 (60,4)	1,9 [1,8; 2,7]	313 (59,1)	1,9 [1,8; 2,8]	1,00 [0,86; 1,17] 0,9910
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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 ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Sicherheit: 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 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit

Studie	Operationalisierung
NIAGARA	Unerwünschte Ereignisse <u>Definition</u> In die Analyse gingen alle UE ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zu einem der folgenden Zeitpunkte auftraten: 1) Für Patient:innen im Durvalumab-Arm: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung oder dem Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs, je nachdem, was später eintrat 2) Für Patient:innen im Kontroll-Arm: 90 Tage nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlung, dem Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs oder dem letzten adjuvanten Studienbesuch, je nachdem, was später eintrat 3) Zeitpunkt der ersten Dosis einer nachfolgenden Krebstherapie 4) Datenschnitt. Die UE werden für den gesamten Studienzeitraum ausgewertet, wobei keine Trennung in die neoadjuvante und die adjuvante Behandlungsphase vorgenommen wird. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 26.1. Der Schweregrad der UE wurde anhand CTCAE Version 5.0 eingestuft. <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der Sicherheitspopulation (SAS). <u>Analysemethode</u> Zu UE wurden folgende Gesamtraten, SOC/PT und sonstige Kategorien in Anzahl und Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis ausgewertet und dargestellt: • UE gesamt • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UESI (gesamt, schwer [CTCAE Grad ≥ 3], schwerwiegend) nach GT/PT

Studie	Operationalisierung
	- UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) sowie SUE nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bzgl. der Mindesthäufigkeiten jeweils ab 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm. Folgende statistische Analyse wurden für die obigen Endpunkte durchgeführt: Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Das Konfidenzintervall wird mittels der Profile-Likelihood-Methode ermittelt. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Es werden die Gesamtanzahl der Ereignisse und die mediane Zeit bis zum Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für die Ergebnisse der UE, schweren UE sowie SUE, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten und zu einem nicht-statistisch signifikanten Effekt führen, erfolgt die Darstellung mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G. Patient:innen, die kein zu analysierendes UE erfuhren, wurden zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: - Tod - Behandlungsabbruch + 90 Tage - Beginn einer Folgetherapie - Datenschnitt. Für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA lediglich eine deskriptive Darstellung ohne Anwendung von Mindesthäufigkeiten. Eine detaillierte Auflistung aller berücksichtigten UESI auf Kategorie-Ebene sowie zugehörige MedDRA-PT ist in Anhang 4-G hinterlegt. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten mit Durvalumab bzw. Placebo zwischen dem Durvalumab-Arm und dem Kontroll-Arm wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses herangezogen. <u>Datenschnitt</u> 29.04.2024 (finale Analyse)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NIAGARA	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE/SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse der Sicherheit wurde basierend auf der Sicherheitspopulation durchgeführt, welche bis auf wenige Patient:innen dem FAS entspricht (SAS: Durvalumab-Arm=530 Patient:innen, Kontroll-Arm=526 Patient:innen; FAS: Durvalumab-Arm=533 Patient:innen, Kontroll-Arm=530 Patient:innen). Die Erhebung erfolgte durch die Prüffärztin/den Prüffarzt, eine Verblindung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Sicherheit waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für jegliche UE als hoch und für schwere UE und SUE als niedrig bewertet, da es für UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sowie SUE feste Kriterien zur Bewertung gibt, für nicht-schwere UE hingegen nicht.

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

4.3.1.3.1.5.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-33 liefert einen Überblick zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	527 (99,4)	0,1 [0,1; 0,1]	525 (99,8)	0,1 [0,1; 0,2]	1,01 [0,89; 1,13] 0,9497
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	380 (71,7)	3,3 [2,7; 3,8]	365 (69,4)	2,7 [2,3; 3,5]	0,84 [0,73; 0,98] 0,0233
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	326 (61,5)	5,3 [4,7; 6,1]	287 (54,6)	5,5 [5,1; 6,0]	0,85 [0,72; 1,01] 0,0584
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	111 (20,9)	22,3 [22,3; NE]	80 (15,2)	NE [NE; NE]	1,05 [0,78; 1,43] 0,7354
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	262 (49,4)	9,9 [8,0; 13,9]	139 (26,4)	8,6 [7,2; 9,1]	1,32 [1,06; 1,64] 0,0141
Schwere Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE Grad ≥ 3)	23 (4,3)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	NE [NE; NE]	2,57 [1,13; 6,57] 0,0273
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	24 (4,5)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	2,53 [0,96; 7,86] 0,0676
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse)					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: Anhang 4-G					

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse***Unerwünschte Ereignisse***

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab-Arm: 99,4 % versus Kontroll-Arm: 99,8 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,01 [0,89; 1,13]; p=0,9497).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Durvalumab-Arm: 71,7 % versus Kontroll-Arm: 69,4 %). Es zeigte sich statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Durvalumab-Behandlung in der Zeit bis zum ersten Auftreten des schweren unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73; 0,98]; p=0,0233).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Durvalumab -Arm etwas häufiger auf als im Kontroll-Arm (Durvalumab-Arm: 61,5 % versus Kontroll-Arm: 54,6 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,85 [0,72; 1,01]; p=0,0584).

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat etwas häufiger im Durvalumab-Arm auf als im Kontroll-Arm (Durvalumab-Arm: 20,9 % versus Kontroll-Arm: 15,2 %). Hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,78; 1,43]; p=0,7354).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) traten häufiger im Durvalumab-Arm auf als im Kontroll-Arm (Durvalumab-Arm: 49,4 % versus Kontroll-Arm: 26,4%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Durvalumab-Arms hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UESI im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 1,32 [1,06; 1,64]; p=0,014).

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

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI CTCAE-Grad ≥ 3) traten häufiger im Durvalumab-Arm auf als im Kontroll-Arm (Durvalumab-Arm: 4,3% versus Kontroll-Arm: 1,3%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Durvalumab-Arms hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UESI im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 2,57 [1,13; 6,57]; $p=0,0273$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (SUESI) traten häufiger im Durvalumab-Arm auf als im Kontroll-Arm (Durvalumab-Arm: 4,5 % versus Kontroll-Arm: 1,0%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUESI (HR [95%-KI]: 2,53 [0,96; 7,86]; $p=0,0676$).

In den folgenden Abbildung 5 - Abbildung 11 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten der UE dargestellt.

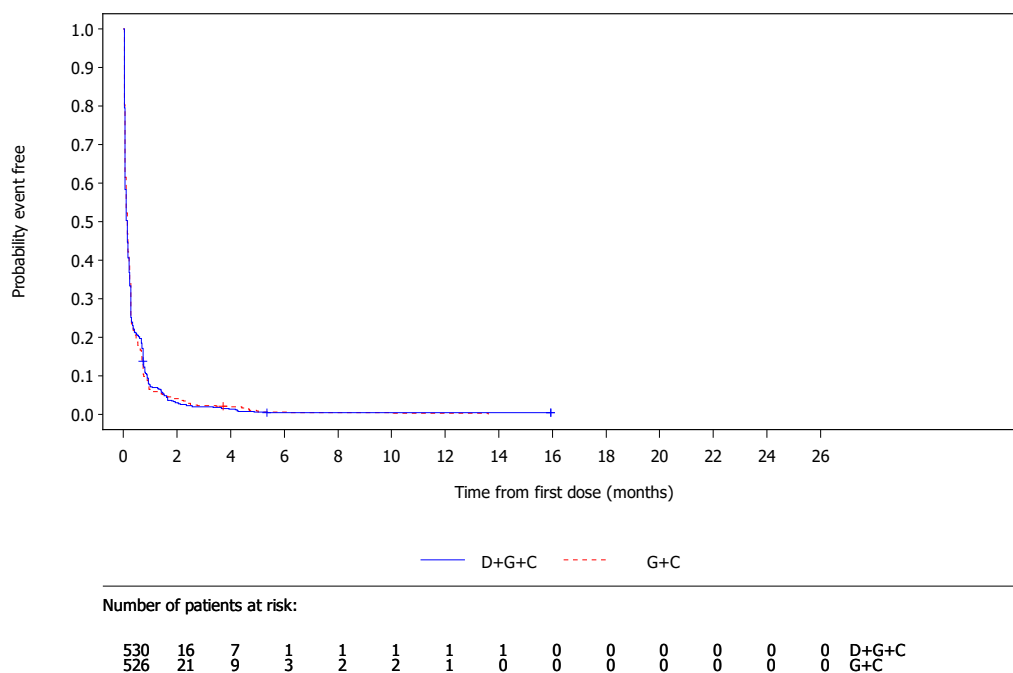


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

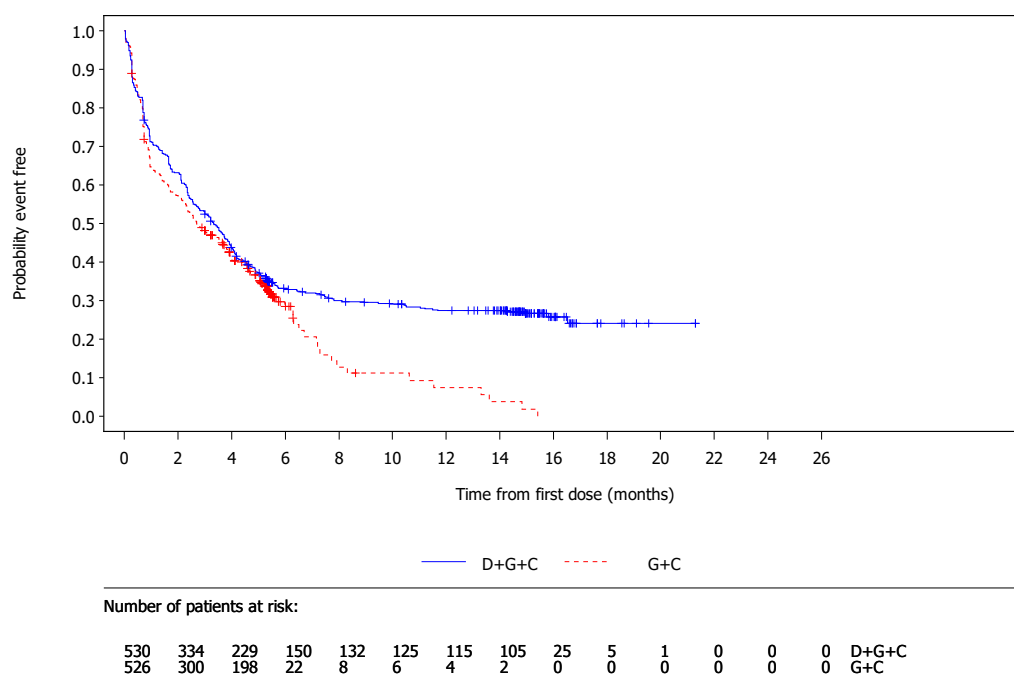


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

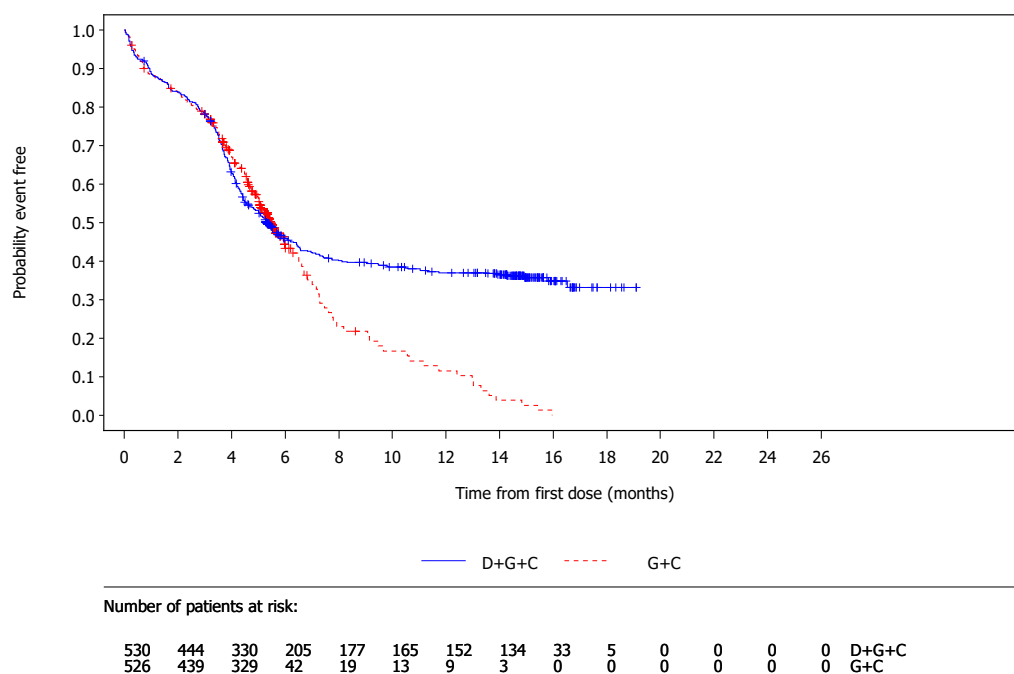


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

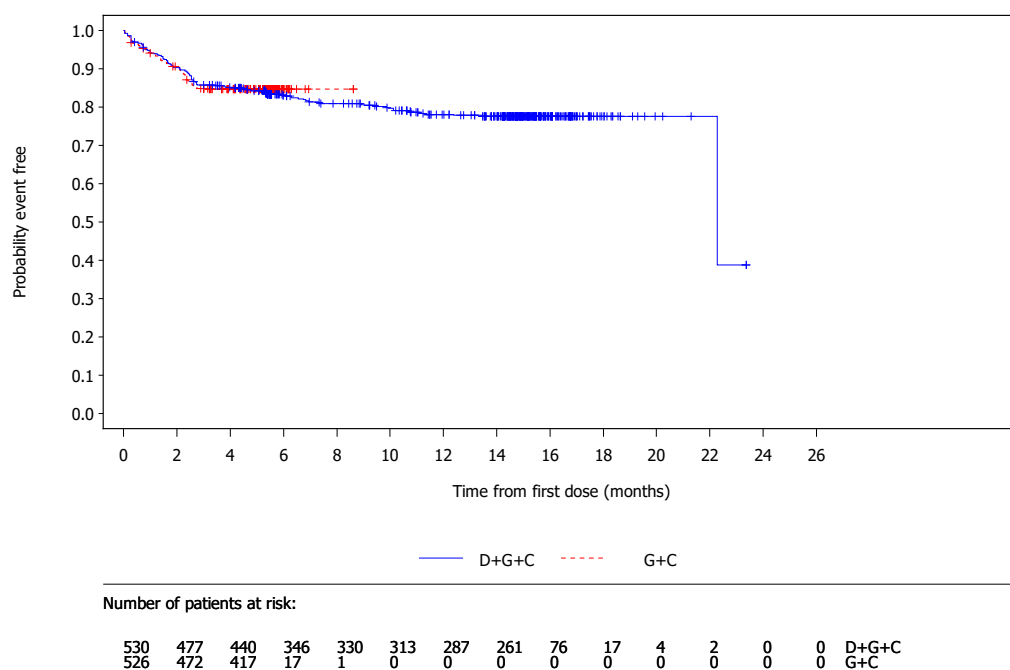


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

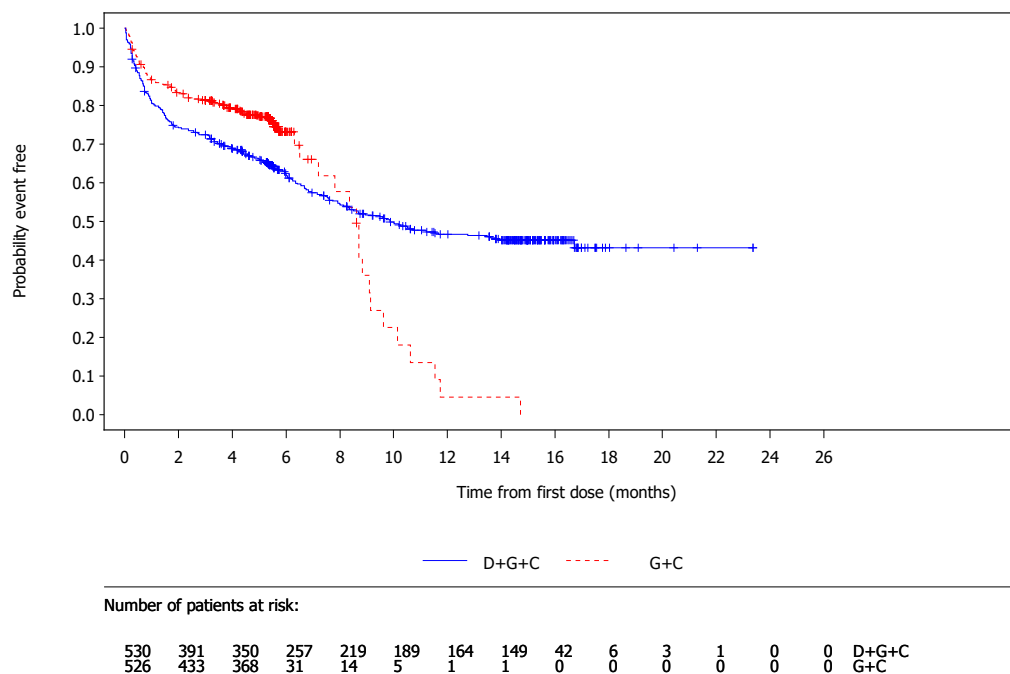


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

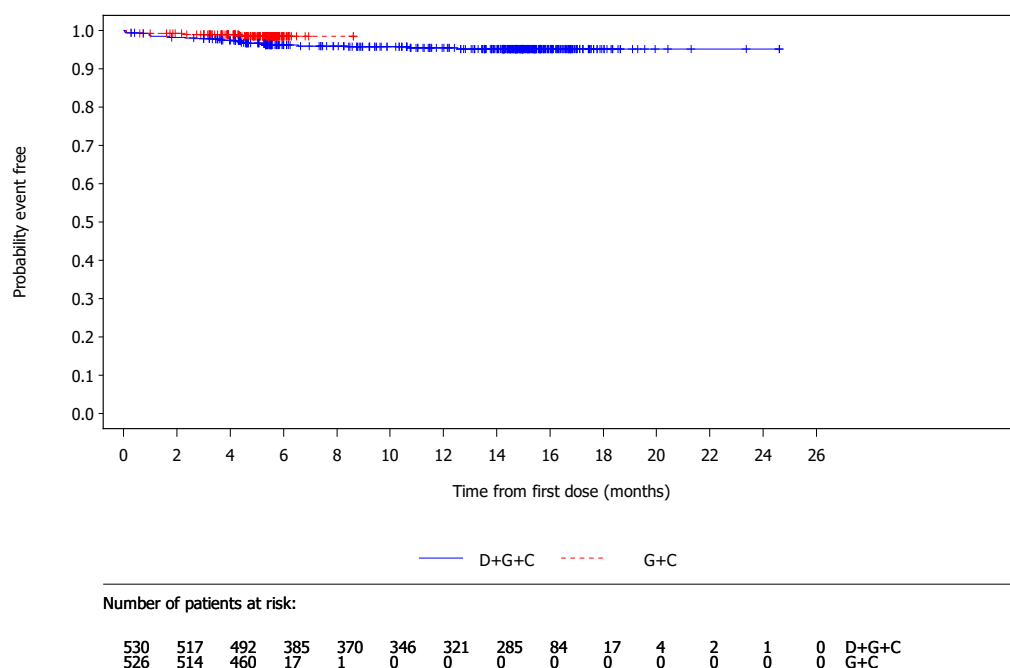


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

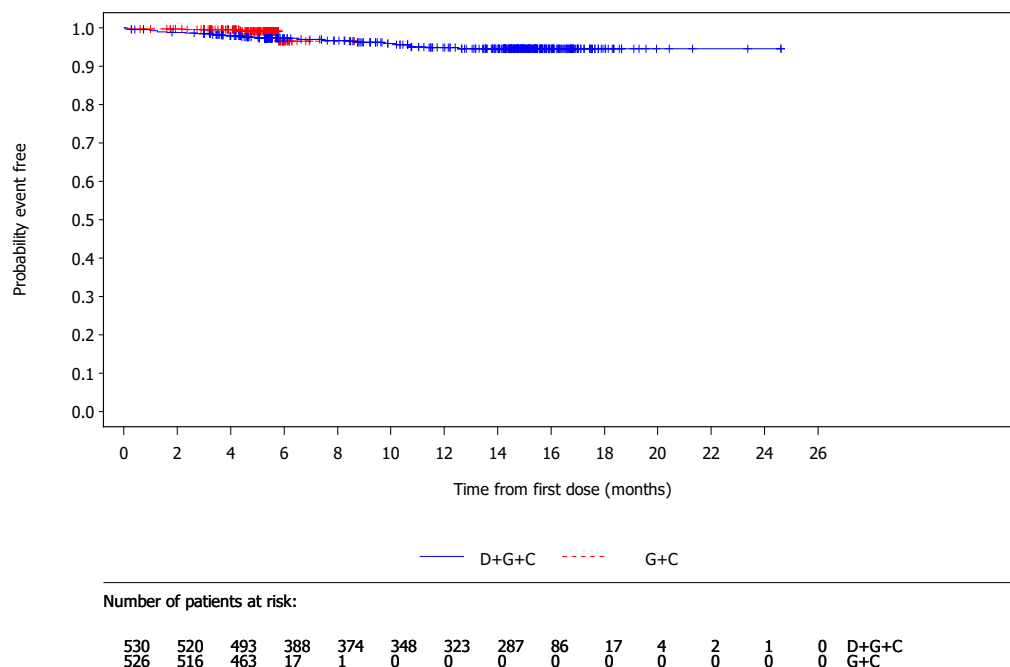


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUESI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.5.2 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-34 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 4-34: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SOC gesamt	237 (44,7)	14,5 [10,6; NE]	157 (29,8)	7,2 [6,5; 9,1]	1,12 [0,90; 1,39] 0,3050
PT: Ausschlag	67 (12,6)	NE [NE; NE]	30 (5,7)	9,1 [NE; NE]	1,53 [0,98; 2,45] 0,0657
PT: Ausschlag makulo- papulös	17 (3,2)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	10,6 [10,6; NE]	1,57 [0,62; 4,25] 0,3443
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC gesamt	433 (81,7)	0,3 [0,2; 0,7]	398 (75,7)	0,5 [0,3; 0,7]	1,07 [0,93; 1,23] 0,3711
PT: Diarrhoe	109 (20,6)	NE [NE; NE]	74 (14,1)	9,6 [8,3; NE]	1,11 [0,82; 1,52] 0,4977
PT: Erbrechen	102 (19,2)	NE [NE; NE]	97 (18,4)	8,5 [6,8; 11,5]	0,87 [0,65; 1,16] 0,3331
PT: Stomatitis	21 (4,0)	NE [NE; NE]	19 (3,6)	NE [NE; NE]	0,99 [0,52; 1,87] 0,9684
PT: Übelkeit	284 (53,6)	2,3 [1,6; 11,9]	255 (48,5)	6,0 [2,9; NE]	1,10 [0,93; 1,30] 0,2797
PT: Dysgeusie	40 (7,5)	NE [NE; NE]	33 (6,3)	14,5 [NE; NE]	1,18 [0,74; 1,88] 0,4919

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC gesamt	316 (59,6)	5,7 [5,0; 6,7]	268 (51,0)	5,8 [5,5; 6,4]	0,86 [0,72; 1,02] 0,0836
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC gesamt	271 (51,1)	7,2 [4,7; NE]	241 (45,8)	6,7 [6,2; 9,0]	0,97 [0,81; 1,16] 0,7388
PT: Hyperglykämie	32 (6,0)	NE [NE; NE]	23 (4,4)	9,2 [9,0; NE]	0,88 [0,48; 1,59] 0,6646
PT: Alaninaminotransferase erhöht	46 (8,7)	NE [NE; NE]	38 (7,2)	7,2 [NE; NE]	0,93 [0,59; 1,47] 0,7601
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (3,0)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	8,8 [NE; NE]	1,62 [0,65; 4,37] 0,3067
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC gesamt	378 (71,3)	1,4 [1,0; 1,7]	354 (67,3)	1,5 [1,3; 2,0]	1,01 [0,87; 1,17] 0,8926
PT: Asthenie	93 (17,5)	NE [NE; NE]	96 (18,3)	7,0 [6,6; NE]	0,79 [0,59; 1,07] 0,1273
PT: Ermüdung	191 (36,0)	NE [NE; NE]	169 (32,1)	8,1 [8,1; NE]	1,10 [0,89; 1,36] 0,3699
PT: Fieber	110 (20,8)	NE [NE; NE]	87 (16,5)	7,3 [6,8; 10,4]	0,86 [0,64; 1,17] 0,3315
PT: Grippeähnliche Erkrankung	11 (2,1)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	NE [NE; NE]	2,04 [0,65; 7,58] 0,2320
PT: Ödem peripher	46 (8,7)	NE [NE; NE]	45 (8,6)	9,6 [8,5; 11,7]	0,61 [0,38; 0,97] 0,0364

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Schleimhaut- entzündung	13 (2,5)	NE [NE; NE]	12 (2,3)	NE [NE; NE]	1,07 [0,49; 2,38] 0,8615
PT: Schmerz	11 (2,1)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	NE [NE; NE]	3,92 [0,98; 25,98] 0,0621
PT: Schüttelfrost	12 (2,3)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	14,1 [7,3; NE]	1,15 [0,43; 3,24] 0,7811
PT: Unwohlsein	34 (6,4)	NE [NE; NE]	27 (5,1)	NE [NE; NE]	1,18 [0,71; 1,99] 0,5218
SOC: Augenerkrankungen					
SOC gesamt	40 (7,5)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	12,4 [NE; NE]	1,69 [0,87; 3,45] 0,1280
PT: Sehen verschwommen	11 (2,1)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	NE [NE; NE]	4,44 [1,14; 29,13] 0,0367
SOC: Endokrine Erkrankungen					
SOC gesamt	87 (16,4)	NE [NE; NE]	22 (4,2)	8,7 [7,8; 11,7]	1,43 [0,85; 2,47] 0,1811
PT: Hyperthyroidismus	31 (5,8)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	12,8 [11,7; NE]	1,88 [0,87; 4,37] 0,1164
PT: Hypothyreose	61 (11,5)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	8,7 [7,2; 10,2]	1,63 [0,81; 3,52] 0,1815
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC gesamt	189 (35,7)	NE [NE; NE]	145 (27,6)	7,3 [6,5; 8,9]	1,02 [0,81; 1,28] 0,8527
PT: Belastungsdyspnoe	10 (1,9)	NE [NE; NE]	8 (1,5)	10,4 [10,4; NE]	0,26 [0,05; 1,01] 0,0591

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Dyspnoe	51 (9,6)	NE [NE; NE]	20 (3,8)	12,8 [7,7; NE]	1,78 [1,04; 3,13] 0,0363
PT: Epistaxis	14 (2,6)	NE [NE; NE]	8 (1,5)	NE [NE; NE]	1,67 [0,71; 4,19] 0,2448
PT: Husten	36 (6,8)	NE [NE; NE]	24 (4,6)	9,5 [8,8; NE]	1,09 [0,63; 1,90] 0,7556
PT: Lungenembolie	39 (7,4)	NE [NE; NE]	18 (3,4)	12,0 [12,0; NE]	1,47 [0,82; 2,70] 0,1985
PT: Schluckauf	41 (7,7)	NE [NE; NE]	50 (9,5)	NE [NE; NE]	0,79 [0,52; 1,20] 0,2771
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
SOC gesamt	62 (11,7)	NE [NE; NE]	56 (10,6)	7,8 [6,6; 9,0]	0,59 [0,39; 0,89] 0,0118
PT: Erektionsstörung	22 (4,2)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	9,0 [6,9; NE]	0,91 [0,42; 1,97] 0,8004
PT: Alopezie	49 (9,2)	NE [NE; NE]	57 (10,8)	NE [NE; NE]	0,84 [0,57; 1,24] 0,3805
PT: Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,9)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	13,4 [NE; NE]	1,48 [0,43; 5,75] 0,5403
PT: Ekzem	10 (1,9)	NE [NE; NE]	6 (1,1)	9,1 [NE; NE]	1,30 [0,45; 3,95] 0,6222
PT: Erythem	10 (1,9)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	NE [NE; NE]	4,53 [1,17; 29,66] 0,0338
PT: Hyperhidrosis	11 (2,1)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	NE [NE; NE]	1,32 [0,50; 3,65] 0,5775

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Pruritus	80 (15,1)	NE [NE; NE]	38 (7,2)	7,8 [6,9; 9,1]	0,94 [0,60; 1,47] 0,7700
PT: Trockene Haut	10 (1,9)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	10,7 [7,5; NE]	0,33 [0,06; 1,54] 0,1608
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC gesamt	203 (38,3)	NE [NE; NE]	194 (36,9)	6,9 [6,7; 7,6]	0,65 [0,52; 0,80] <0,0001
PT: Akute Nierenschädigung	45 (8,5)	NE [NE; NE]	33 (6,3)	8,4 [6,8; 11,7]	0,62 [0,36; 1,04] 0,0711
PT: Chronische Nierenerkrankung	20 (3,8)	NE [NE; NE]	18 (3,4)	9,1 [6,9; NE]	0,39 [0,16; 0,86] 0,0206
PT: Dysurie	28 (5,3)	NE [NE; NE]	19 (3,6)	NE [NE; NE]	1,37 [0,76; 2,50] 0,2960
PT: Hämaturie	24 (4,5)	NE [NE; NE]	25 (4,8)	9,0 [6,6; NE]	0,45 [0,22; 0,88] 0,0202
PT: Harninkontinenz	19 (3,6)	NE [NE; NE]	18 (3,4)	8,1 [6,4; NE]	0,37 [0,16; 0,82] 0,0134
PT: Harnwegsobstruktion	12 (2,3)	NE [NE; NE]	6 (1,1)	9,2 [6,3; NE]	0,45 [0,11; 1,67] 0,2325
PT: Hydronephrose	28 (5,3)	NE [NE; NE]	37 (7,0)	9,1 [7,5; 11,7]	0,10 [0,05; 0,20] <0,0001
PT: Nierenfunktionsbeein- trächtigung	12 (2,3)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	NE [NE; NE]	0,69 [0,30; 1,55] 0,3757
PT: Nierenversagen	18 (3,4)	NE [NE; NE]	26 (4,9)	7,7 [7,0; 11,7]	0,16 [0,07; 0,37] <0,0001

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Pollakisurie	15 (2,8)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	NE [NE; NE]	1,01 [0,47; 2,19] 0,9723
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC gesamt	301 (56,8)	3,5 [2,4; 4,6]	312 (59,3)	2,4 [2,1; 3,3]	0,86 [0,73; 1,004] 0,0610
PT: Anämie	205 (38,7)	NE [NE; NE]	213 (40,5)	6,8 [6,1; 8,3]	0,82 [0,68; 1,001] 0,0518
PT: Febrile Neutropenie	11 (2,1)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	NE [NE; NE]	0,99 [0,42; 2,30] 0,9763
PT: Leukopenie	31 (5,8)	NE [NE; NE]	37 (7,0)	NE [NE; NE]	0,82 [0,50; 1,32] 0,4047
PT: Lymphopenie	10 (1,9)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	1,58 [0,53; 5,21] 0,4165
PT: Neutropenie	137 (25,8)	NE [NE; NE]	165 (31,4)	NE [NE; NE]	0,78 [0,62; 0,97] 0,0306
PT: Thrombozytopenie	57 (10,8)	NE [NE; NE]	57 (10,8)	8,7 [NE; NE]	0,94 [0,65; 1,36] 0,7306
PT: Abdominalschmerz	66 (12,5)	NE [NE; NE]	41 (7,8)	7,7 [6,6; 12,2]	0,97 [0,63; 1,49] 0,8880
PT: Bauch aufgetrieben	29 (5,5)	NE [NE; NE]	23 (4,4)	NE [NE; NE]	0,95 [0,53; 1,70] 0,8646
PT: Dyspepsie	49 (9,2)	NE [NE; NE]	47 (8,9)	8,7 [8,0; NE]	0,84 [0,55; 1,28] 0,4304
PT: Flatulenz	14 (2,6)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	2,57 [0,97; 8,00] 0,0634

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung	25 (4,7)	NE [NE; NE]	21 (4,0)	11,5 [NE; NE]	0,84 [0,45; 1,58] 0,5963
PT: Hämorrhoiden	12 (2,3)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	7,0 [6,8; NE]	0,65 [0,24; 1,69] 0,3759
PT: Ileus	19 (3,6)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	8,8 [8,3; NE]	0,73 [0,32; 1,63] 0,4383
PT: Ileus paralytisch	6 (1,1)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	NE [NE; NE]	0,50 [0,17; 1,32] 0,1678
PT: Mundtrockenheit	17 (3,2)	NE [NE; NE]	3 (0,6)	NE [NE; NE]	2,33 [0,65; 10,78] 0,2063
PT: Obstipation	205 (38,7)	NE [NE; NE]	203 (38,6)	7,3 [6,0; 10,3]	0,88 [0,72; 1,07] 0,1937
PT: Schmerzen Oberbauch	31 (5,8)	NE [NE; NE]	23 (4,4)	9,6 [9,6; NE]	0,94 [0,53; 1,69] 0,8438
PT: Schmerzen Unterbauch	15 (2,8)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	9,1 [9,1; NE]	0,50 [0,19; 1,21] 0,1263
SOC: Erkrankungen des Immunsystems					
SOC gesamt	11 (2,1)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	11,2 [7,9; NE]	0,23 [0,07; 0,65] 0,0053
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
SOC gesamt	216 (40,8)	NE [NE; NE]	195 (37,1)	7,2 [6,6; 7,8]	0,93 [0,76; 1,13] 0,4592
PT: Geschmacksstörung	11 (2,1)	NE [NE; NE]	8 (1,5)	NE [NE; NE]	1,27 [0,51; 3,29] 0,6154
PT: Kopfschmerzen	59 (11,1)	NE [NE; NE]	59 (11,2)	11,2 [8,6; NE]	0,89 [0,61; 1,28] 0,5213

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Parästhesie	18 (3,4)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	8,5 [6,6; NE]	0,62 [0,26; 1,43] 0,2610
PT: Periphere Neuropathie	32 (6,0)	NE [NE; NE]	29 (5,5)	8,5 [7,8; NE]	0,62 [0,35; 1,10] 0,1013
PT: Periphere sensorische Neuropathie	18 (3,4)	NE [NE; NE]	19 (3,6)	7,7 [7,2; NE]	0,55 [0,26; 1,13] 0,1065
PT: Schwindelgefühl	43 (8,1)	NE [NE; NE]	39 (7,4)	8,0 [7,1; NE]	0,91 [0,58; 1,44] 0,6988
PT: Synkope	13 (2,5)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	NE [NE; NE]	1,43 [0,56; 3,91] 0,4558
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
SOC gesamt	61 (11,5)	NE [NE; NE]	63 (12,0)	8,4 [7,4; NE]	0,78 [0,54; 1,13] 0,1971
PT: Tinnitus	36 (6,8)	NE [NE; NE]	43 (8,2)	12,1 [8,4; NE]	0,73 [0,46; 1,14] 0,1670
PT: Vertigo	12 (2,3)	NE [NE; NE]	12 (2,3)	11,2 [7,1; NE]	0,65 [0,26; 1,58] 0,3472
SOC: Gefäßerkrankungen					
SOC gesamt	173 (32,6)	NE [NE; NE]	141 (26,8)	7,6 [6,9; 9,8]	0,97 [0,77; 1,23] 0,8212
PT: Embolie	10 (1,9)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	8,97 [1,69; 165,20] 0,0117
PT: Hypertonie	61 (11,5)	NE [NE; NE]	43 (8,2)	9,8 [6,4; NE]	1,04 [0,69; 1,58] 0,8459
PT: Hypotonie	13 (2,5)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	14,1 [6,9; NE]	0,66 [0,29; 1,48] 0,3183

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Lymphozele	16 (3,0)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	NE [NE; NE]	0,76 [0,32; 1,80] 0,5228
PT: Phlebitis	16 (3,0)	NE [NE; NE]	12 (2,3)	NE [NE; NE]	1,32 [0,63; 2,86] 0,4639
PT: Thrombophlebitis	13 (2,5)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	NE [NE; NE]	1,04 [0,46; 2,40] 0,9226
PT: Tiefe Venenthrombose	18 (3,4)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	8,5 [6,5; NE]	0,77 [0,35; 1,68] 0,5124
PT: Vaskulärer Schmerz	12 (2,3)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	NE [NE; NE]	1,32 [0,56; 3,24] 0,5239
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC gesamt	76 (14,3)	NE [NE; NE]	60 (11,4)	8,5 [6,5; 13,0]	0,93 [0,65; 1,33] 0,6887
PT: Prostatakarzinom	35 (6,6)	NE [NE; NE]	31 (5,9)	7,9 [7,9; NE]	0,89 [0,54; 1,48] 0,6577
PT: Prostatakarzinom Stadium II	21 (4,0)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	NE [NE; NE]	1,90 [0,91; 4,23] 0,0904
SOC: Herzerkrankungen					
SOC gesamt	58 (10,9)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	13,0 [6,9; NE]	1,24 [0,80; 1,94] 0,3404
PT: Vorhofflimmern	10 (1,9)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	13,9 [NE; NE]	1,70 [0,59; 5,53] 0,3357
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
PT: Akute Pyelonephritis	11 (2,1)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	7,2 [7,2; NE]	0,74 [0,24; 2,24] 0,5870

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: COVID-19	30 (5,7)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	10,4 [9,0; 11,7]	0,13 [0,07; 0,25] <0,0001
PT: Harnwegsinfektion	159 (30,0)	NE [NE; NE]	153 (29,1)	7,0 [6,5; 7,4]	0,51 [0,40; 0,66] <0,0001
PT: Infektion der oberen Atemwege	9 (1,7)	NE [NE; NE]	15 (2,9)	9,9 [6,5; 10,1]	0,07 [0,02; 0,24] <0,0001
PT: Nasopharyngitis	12 (2,3)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	10,3 [10,3; NE]	0,44 [0,11; 1,55] 0,2106
PT: Pneumonie	20 (3,8)	NE [NE; NE]	12 (2,3)	14,1 [6,3; NE]	1,31 [0,63; 2,82] 0,4719
PT: Postoperative Wundinfektion	12 (2,3)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	10,4 [NE; NE]	1,75 [0,55; 6,59] 0,3571
PT: Pyelonephritis	29 (5,5)	NE [NE; NE]	32 (6,1)	9,1 [6,6; 12,1]	0,27 [0,14; 0,50] <0,0001
PT: Sepsis	21 (4,0)	NE [NE; NE]	15 (2,9)	13,6 [6,7; NE]	0,68 [0,32; 1,44] 0,3083
PT: Urosepsis	22 (4,2)	NE [NE; NE]	12 (2,3)	8,6 [8,6; NE]	0,90 [0,41; 2,01] 0,7952
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen					
SOC gesamt	20 (3,8)	NE [NE; NE]	15 (2,9)	12,1 [6,4; NE]	0,84 [0,40; 1,76] 0,6401
SOC: Produktprobleme					
SOC gesamt	11 (2,1)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	16,7 [NE; NE]	0,55 [0,18; 1,57] 0,2668

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
SOC gesamt	88 (16,6)	NE [NE; NE]	72 (13,7)	7,6 [7,1; 9,7]	0,85 [0,61; 1,19] 0,3435
PT: Angst	19 (3,6)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	9,7 [7,5; NE]	1,38 [0,62; 3,21] 0,4308
PT: Depression	15 (2,8)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	8,0 [6,3; NE]	0,78 [0,29; 2,04] 0,6047
PT: Schlaflosigkeit	43 (8,1)	NE [NE; NE]	45 (8,6)	10,4 [7,6; NE]	0,66 [0,42; 1,04] 0,0710
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
SOC gesamt	175 (33,0)	NE [NE; NE]	144 (27,4)	8,1 [7,0; 9,6]	0,75 [0,59; 0,96] 0,0200
PT: Arthralgie	55 (10,4)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	9,4 [7,0; 13,2]	0,59 [0,35; 0,997] 0,0484
PT: Flankenschmerz	11 (2,1)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	9,8 [6,7; NE]	0,28 [0,08; 0,87] 0,0295
PT: Leistenschmerzen	6 (1,1)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	11,4 [7,6; NE]	0,13 [0,03; 0,50] 0,0024
PT: Myalgie	32 (6,0)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	10,6 [10,6; NE]	1,54 [0,78; 3,17] 0,2184
PT: Rückenschmerzen	51 (9,6)	NE [NE; NE]	47 (8,9)	8,7 [7,8; 9,6]	0,42 [0,25; 0,68] 0,0004
PT: Schmerz in einer Extremität	27 (5,1)	NE [NE; NE]	28 (5,3)	9,6 [6,8; 12,0]	0,44 [0,22; 0,82] 0,0101
PT: Appetit vermindert	141 (26,6)	NE [NE; NE]	131 (24,9)	9,1 [9,1; NE]	0,96 [0,76; 1,23] 0,7687

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Dehydratation	13 (2,5)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	8,0 [6,2; NE]	0,81 [0,33; 1,94] 0,6314
PT: Diabetes mellitus	5 (0,9)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	9,4 [9,4; NE]	0,20 [0,04; 0,75] 0,0186
PT: Hypalbuminämie	22 (4,2)	NE [NE; NE]	15 (2,9)	NE [NE; NE]	1,24 [0,64; 2,47] 0,5259
PT: Hyperkaliämie	45 (8,5)	NE [NE; NE]	27 (5,1)	9,2 [6,9; 10,3]	0,98 [0,58; 1,67] 0,9356
PT: Hypokaliämie	33 (6,2)	NE [NE; NE]	24 (4,6)	14,2 [NE; NE]	1,15 [0,67; 1,99] 0,6237
PT: Hyperkalzämie	11 (2,1)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	8,7 [6,9; NE]	0,85 [0,32; 2,23] 0,7424
PT: Hypomagnesiämie	56 (10,6)	NE [NE; NE]	55 (10,5)	14,1 [7,4; NE]	0,89 [0,61; 1,31] 0,5580
PT: Hyponatriämie	21 (4,0)	NE [NE; NE]	24 (4,6)	8,1 [6,7; NE]	0,47 [0,23; 0,92] 0,0283
PT: Metabolische Azidose	5 (0,9)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	10,6 [6,7; NE]	0,04 [0,00; 0,29] 0,0009
SOC: Untersuchungen					
SOC gesamt	283 (53,4)	7,4 [5,1; 10,8]	240 (45,6)	6,4 [5,7; 6,9]	0,97 [0,81; 1,16] 0,7019
PT: Amylase erhöht	34 (6,4)	NE [NE; NE]	19 (3,6)	NE [NE; NE]	1,16 [0,63; 2,16] 0,6355
PT: Aspartataminotransfera se erhöht	25 (4,7)	NE [NE; NE]	24 (4,6)	12,0 [7,2; NE]	0,74 [0,40; 1,36] 0,3366

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	20 (3,8)	NE [NE; NE]	19 (3,6)	7,2 [7,2; NE]	0,64 [0,31; 1,29] 0,2143
PT: Gewicht erniedrigt	41 (7,7)	NE [NE; NE]	27 (5,1)	7,2 [6,8; NE]	0,96 [0,57; 1,63] 0,8759
PT: Kreatinin im Blut erhöht	98 (18,5)	NE [NE; NE]	77 (14,6)	9,0 [7,9; 10,4]	0,68 [0,48; 0,95] 0,0253
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	28 (5,3)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	NE [NE; NE]	0,79 [0,48; 1,30] 0,3519
PT: Lipase erhöht	39 (7,4)	NE [NE; NE]	27 (5,1)	11,5 [7,0; NE]	0,83 [0,47; 1,44] 0,5078
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	81 (15,3)	NE [NE; NE]	74 (14,1)	NE [NE; NE]	1,07 [0,78; 1,47] 0,6833
PT: Thrombozytenzahl vermindert	37 (7,0)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	NE [NE; NE]	0,99 [0,62; 1,59] 0,9760
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC gesamt	163 (30,8)	NE [NE; NE]	135 (25,7)	8,9 [6,7; 11,4]	0,78 [0,61; 0,99] 0,0448
PT: Postoperative Wundkomplikation	10 (1,9)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	8,9 [NE; NE]	0,61 [0,23; 1,55] 0,3023
PT: Schmerzen während eines Eingriffes	46 (8,7)	NE [NE; NE]	38 (7,2)	NE [NE; NE]	1,02 [0,66; 1,59] 0,9176
PT: Sturz	11 (2,1)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	12,8 [6,7; NE]	0,40 [0,13; 1,10] 0,0788
PT: Wundkomplikation	21 (4,0)	NE [NE; NE]	19 (3,6)	NE [NE; NE]	1,00 [0,53; 1,88] 0,9879

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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 folgenden SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Durvalumab-Behandlung: SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (HR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,89]; $p=0,0118$), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95%-KI]: 0,65 [0,52; 0,80]; $p<0,0001$), SOC Erkrankungen des Immunsystems (HR [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,65]; $p=0,0053$), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,59; 0,96]; $p=0,020$) und für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,61; 0,99]; $p=0,0448$).

Für die folgenden einzelnen PTs, die für die gegebene Indikation von gesteigerter Relevanz sind, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Durvalumab-Behandlung im Vergleich zum Kontroll-Arm: aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege die PTs: Chronische Nierenerkrankung (HR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,86]; $p=0,0206$), PT Hämaturie (HR [95%-KI]: 0,45 [0,22; 0,88]; $p=0,0202$), PT Harninkontinenz (HR [95%-KI]: 0,37 [0,16; 0,82]; $p=0,0134$), PT Hydronephrose (HR [95%-KI]: 0,10 [0,05; 0,20]; $p<0,0001$), PT Nierenversagen (HR [95%-KI]: 0,16 [0,07; 0,37]; $p<0,001$). Aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: PT Harnwegsinfektion (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,66]; $p<0,001$) und PT Pyelonephritis (HR [95%-KI]: 0,27 [0,14; 0,50]; $p<0,0001$).

Für die folgenden weiteren PTs zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Durvalumab-Behandlung im Vergleich zum Kontroll-Arm (die Effektschätzer hierzu sind der Tabelle 4-33 zu entnehmen): PT Ödem peripher, PT Neutropenie, PT COVID-19, PT Infektion der oberen Atemwege, PT Athralgie, PT Flankenschmerz, PT Leistenschmerz, PT Rückenschmerzen, PT Schmerz in einer Extremität, PT Diabetes mellitus, PT Hyponatriämie, PT metabolische Azidose, PT Kreatinin im Blut erhöht.

Für die folgenden einzelnen PTs zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Durvalumab-Behandlung: PT verschwommen sehen (HR [95%-KI]: 4,44 [1,14; 29,13]; $p=0,0367$), PT Dyspnoe (HR [95%-KI]: 1,78 [1,04; 3,13]; $p=0,0363$), PT Erythem (HR [95%-KI]: 4,53 [1,17; 29,66]; $p=0,0338$), PT Embolie (HR [95%-KI]: 8,97 [1,69; 165,20]; $p=0,0117$).

In den Abbildung 12 - Abbildung 40 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten UE jeglichen Schweregrad nach SOC und PT dargestellt.

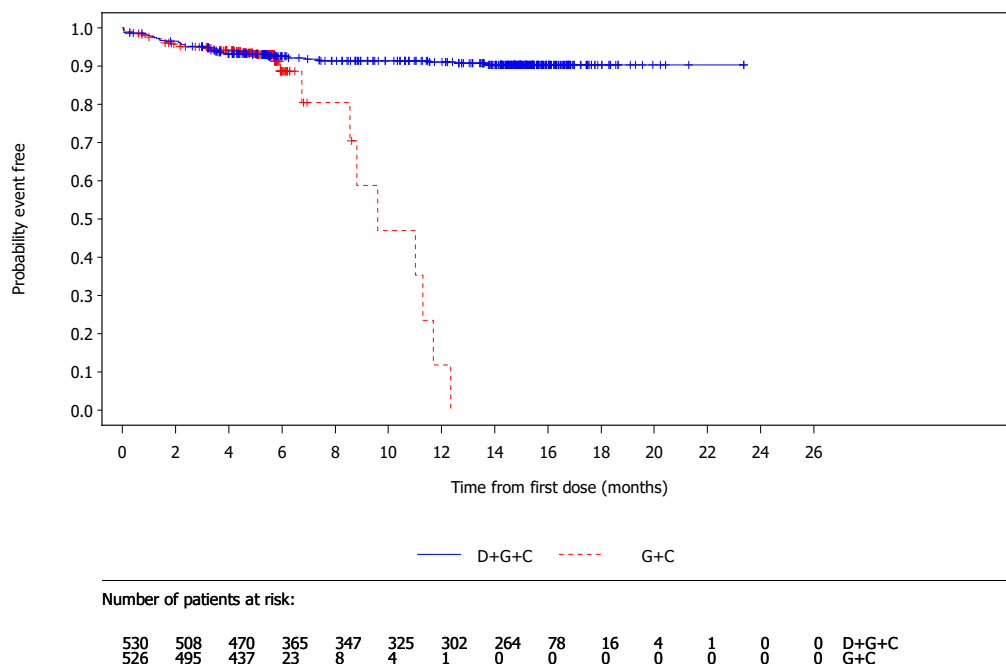


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ödem peripher aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

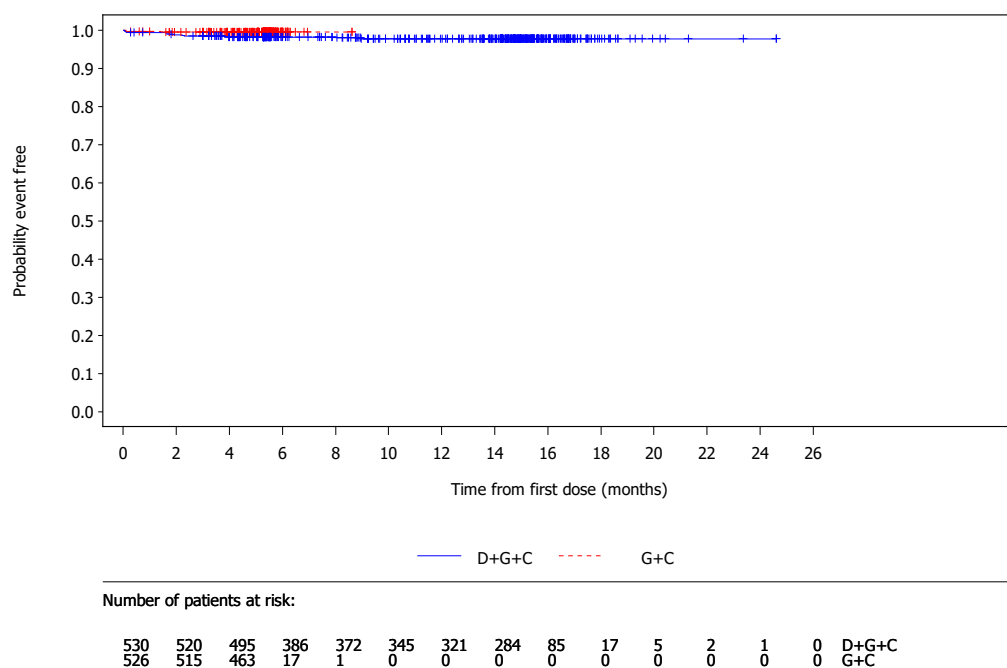


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Augenerkrankungen PT: Sehen verschwommen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

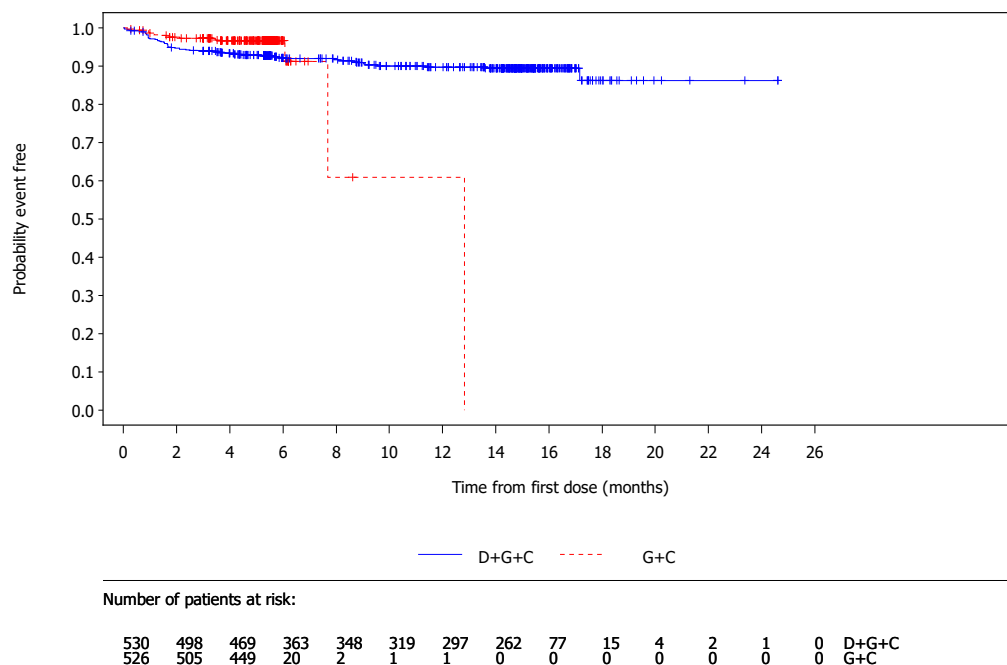


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

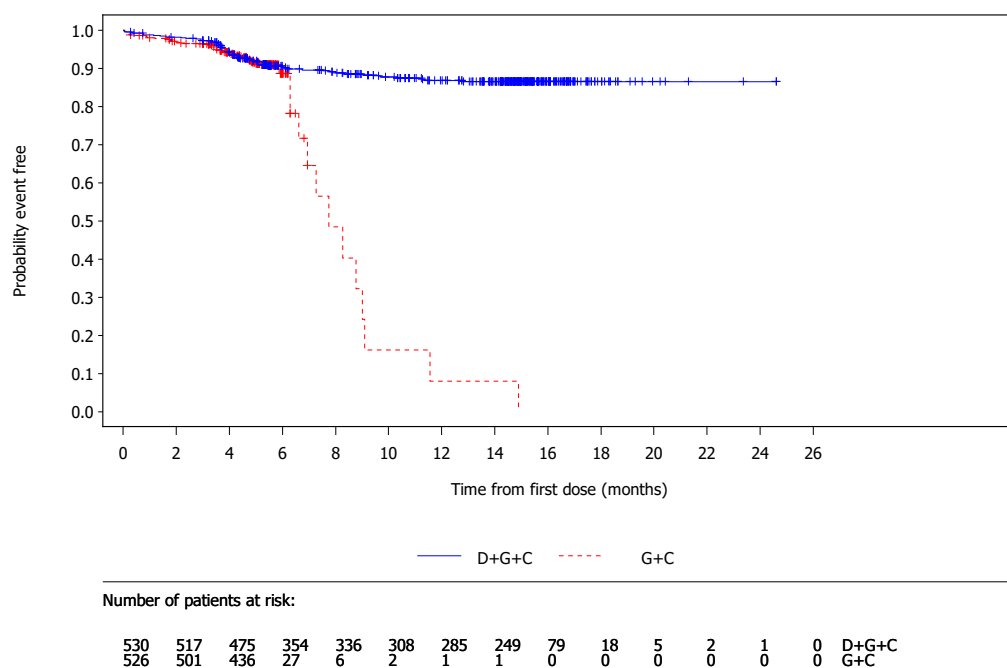


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

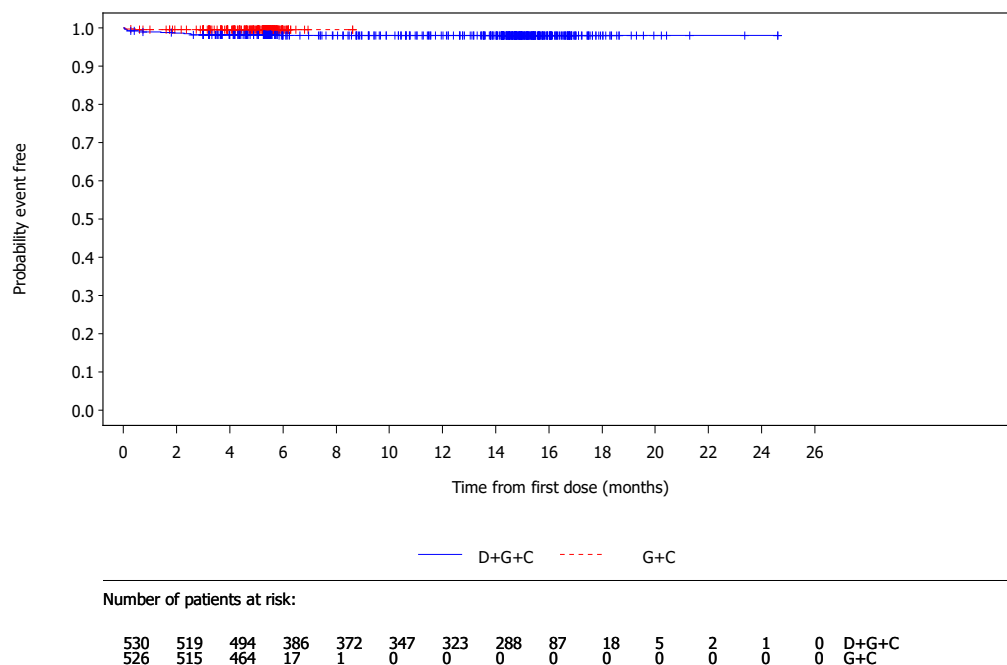


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse PT: Erythem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

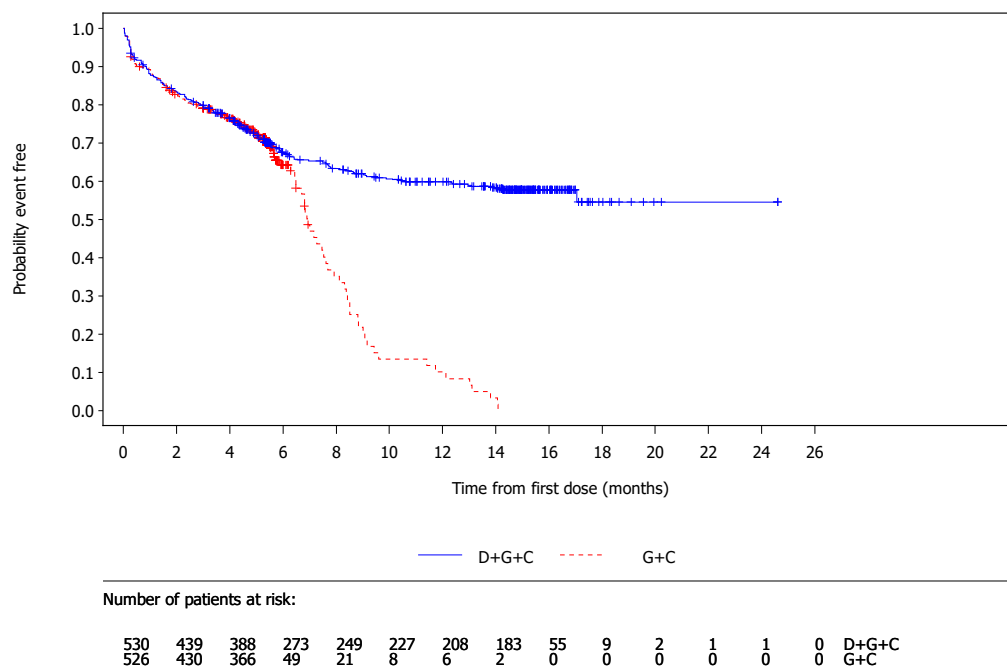


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

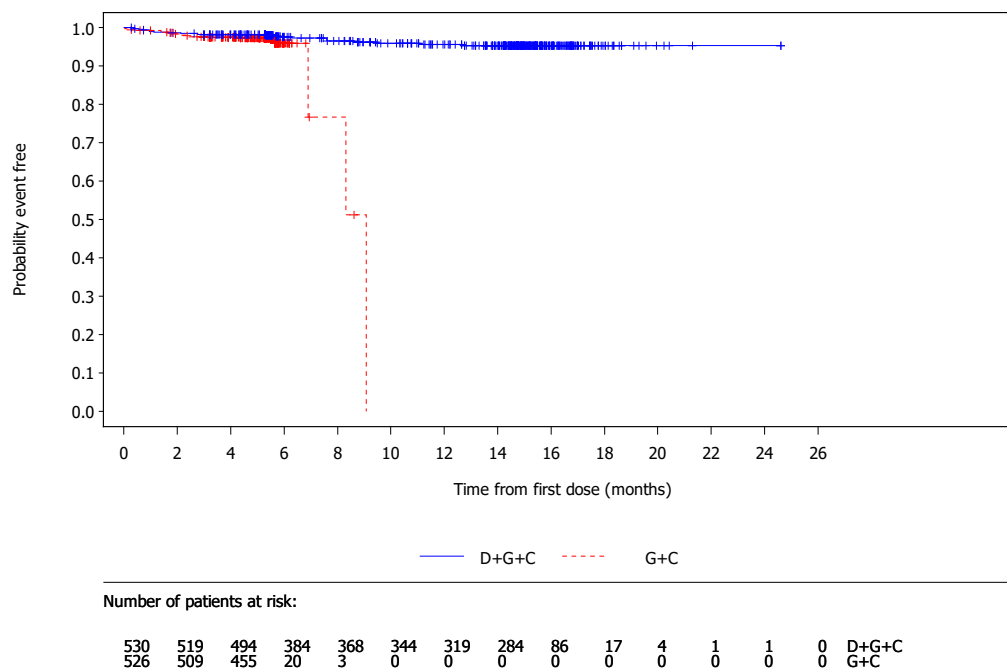


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Chronische Nierenerkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

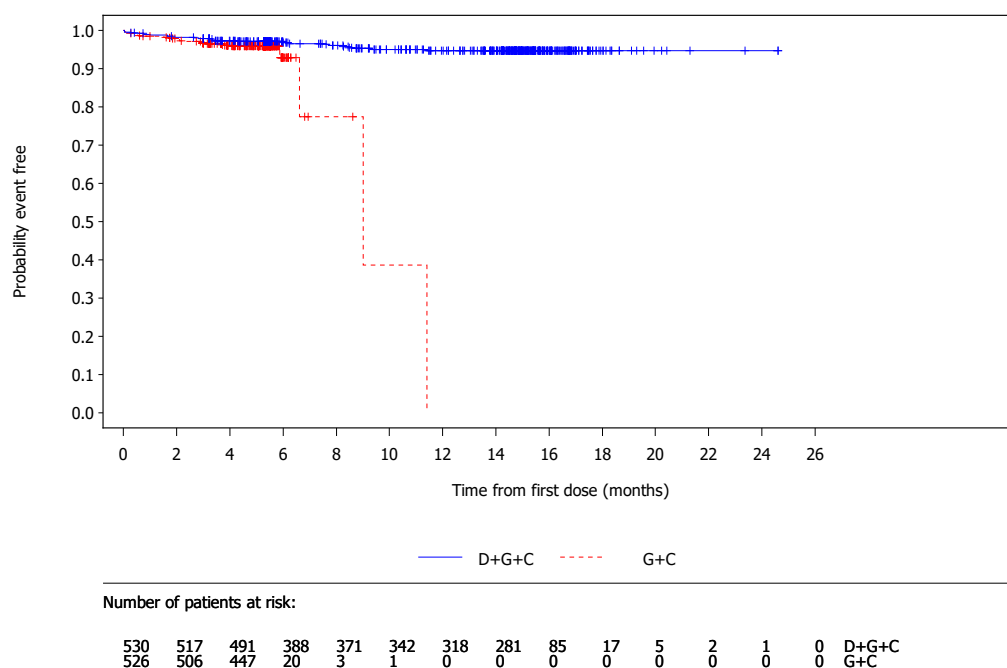


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Hämaturie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

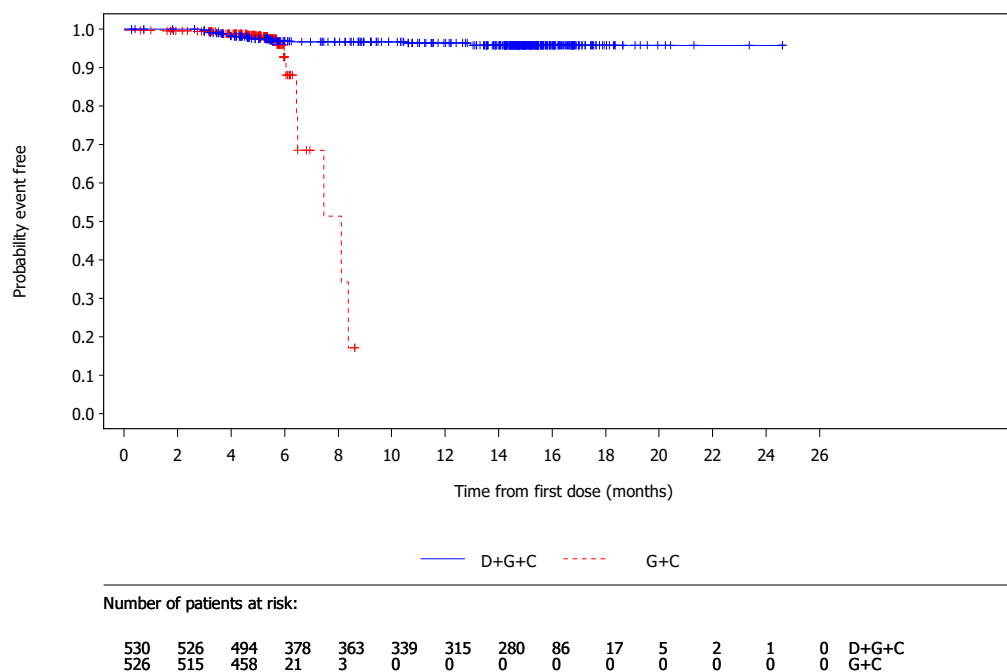


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Harninkontinenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

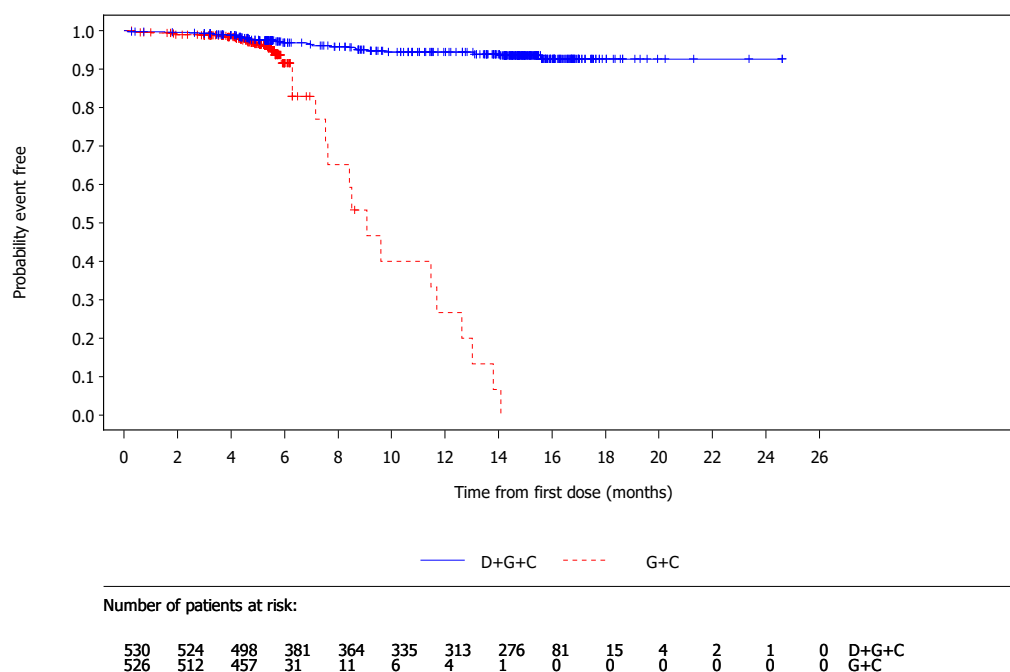


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Hydronephrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

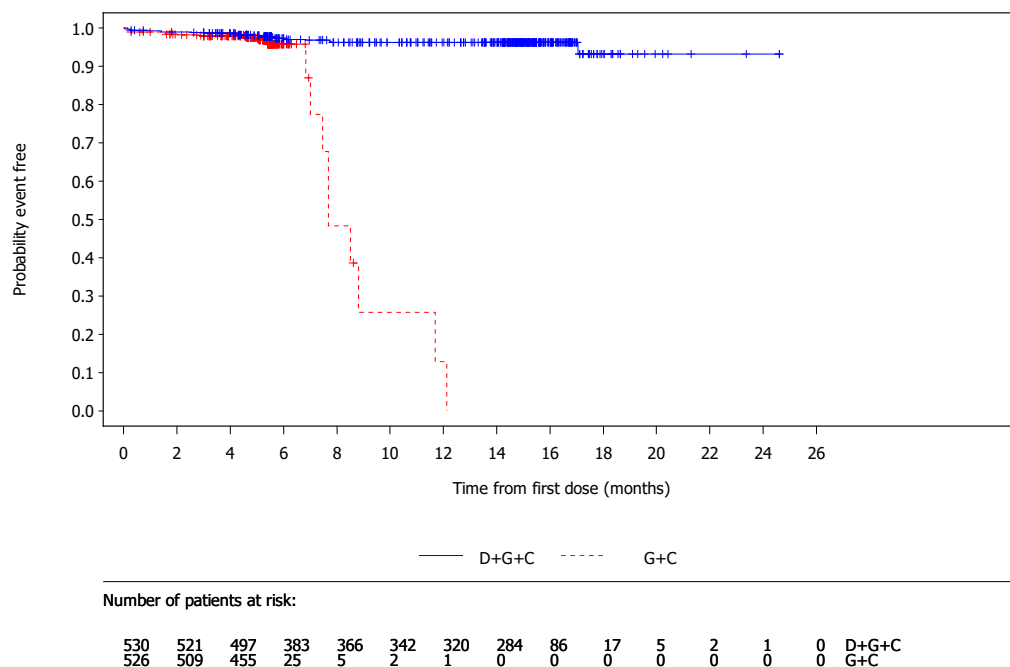


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

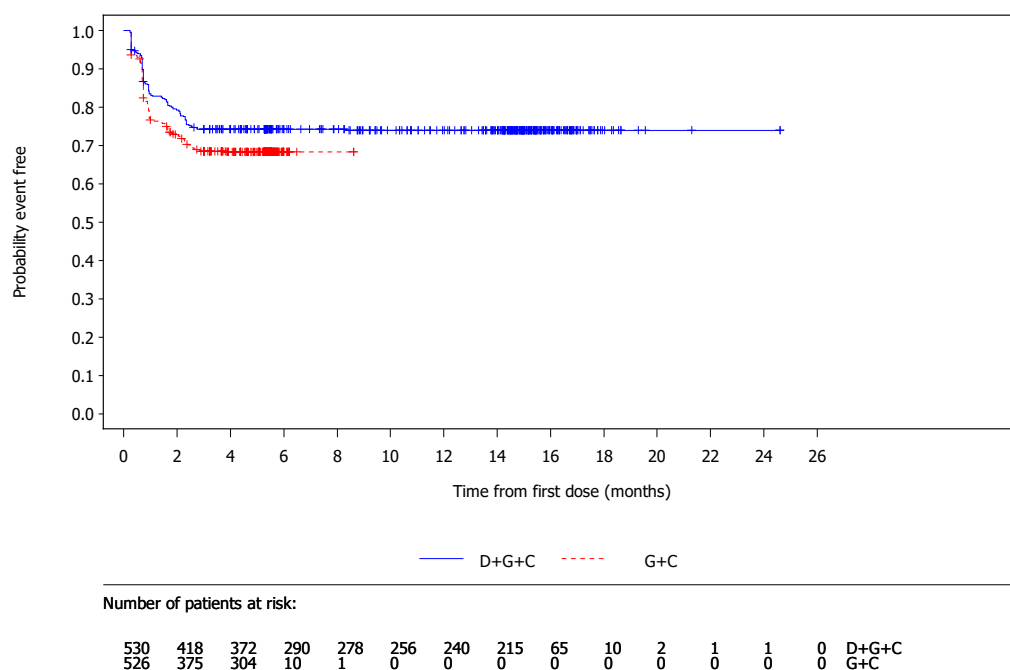


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

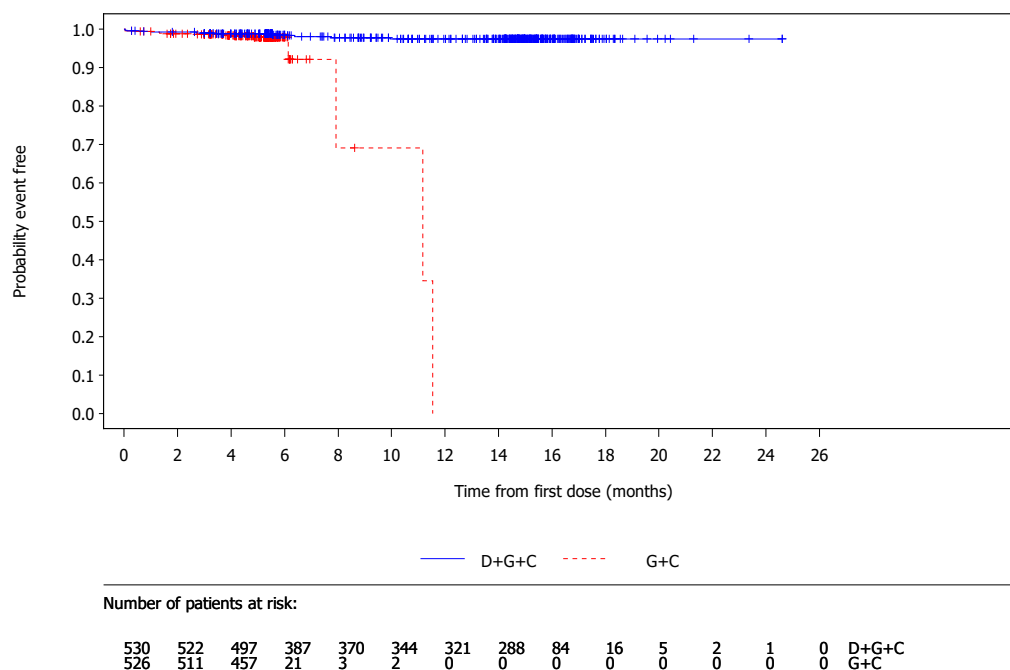


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Erkrankungen des Immunsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

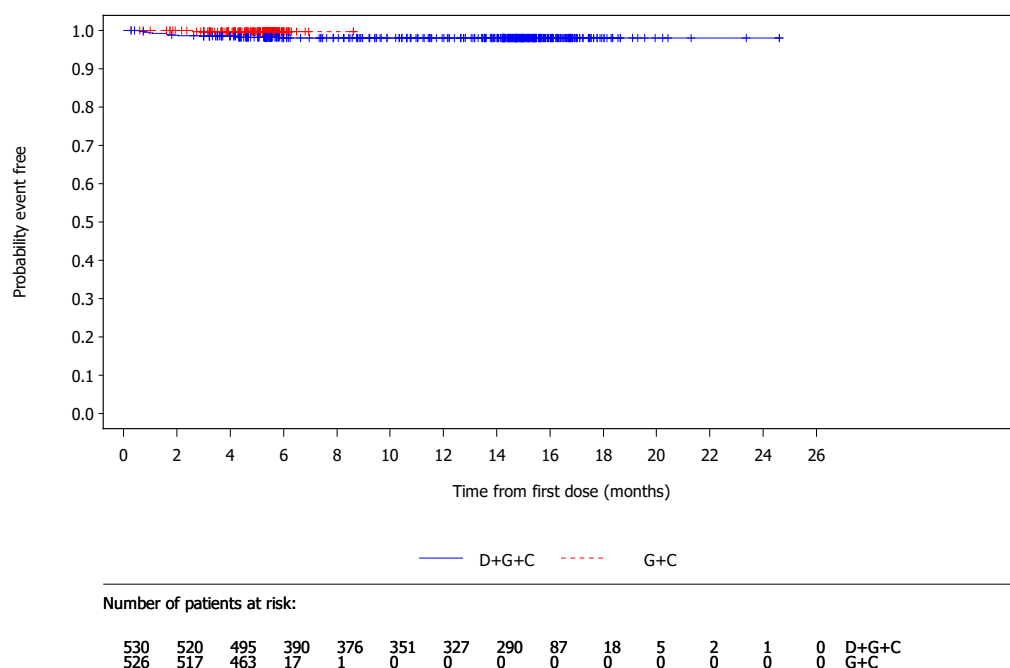


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Gefäßerkrankungen PT: Embolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

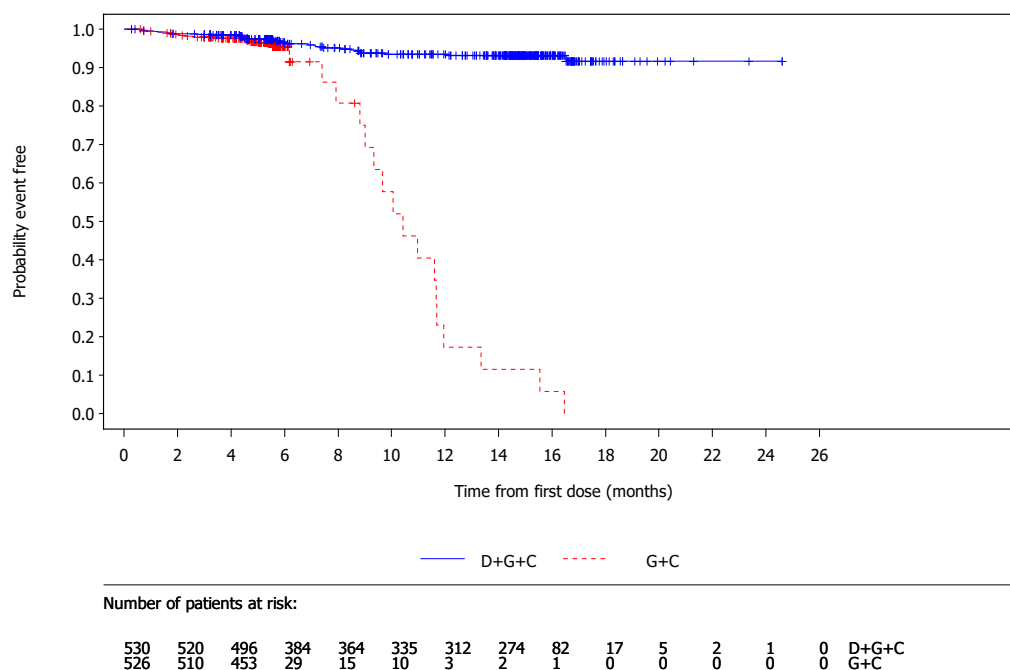


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: COVID-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

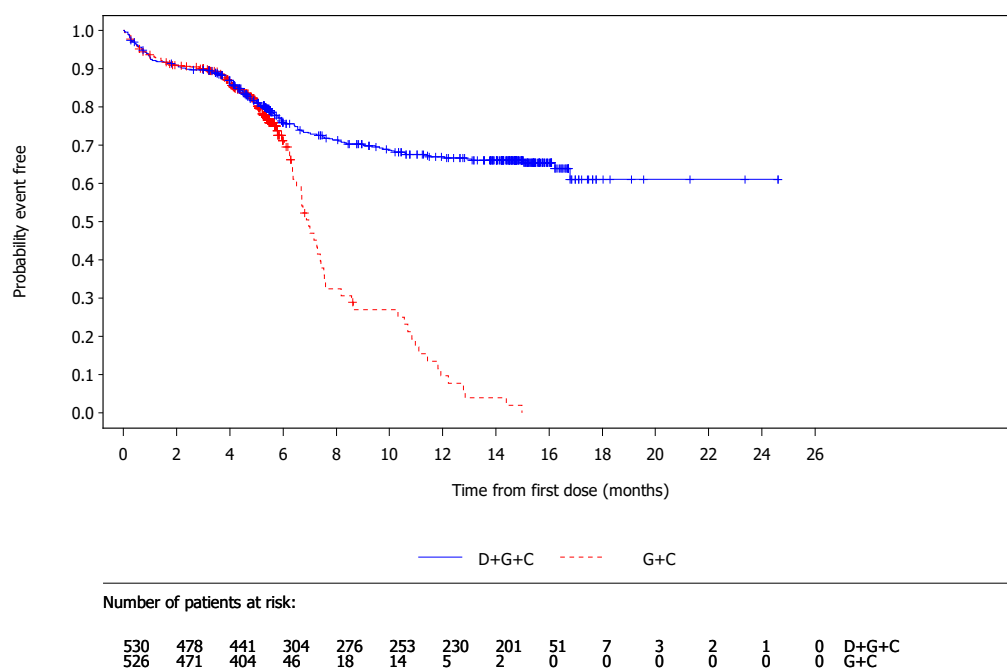


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

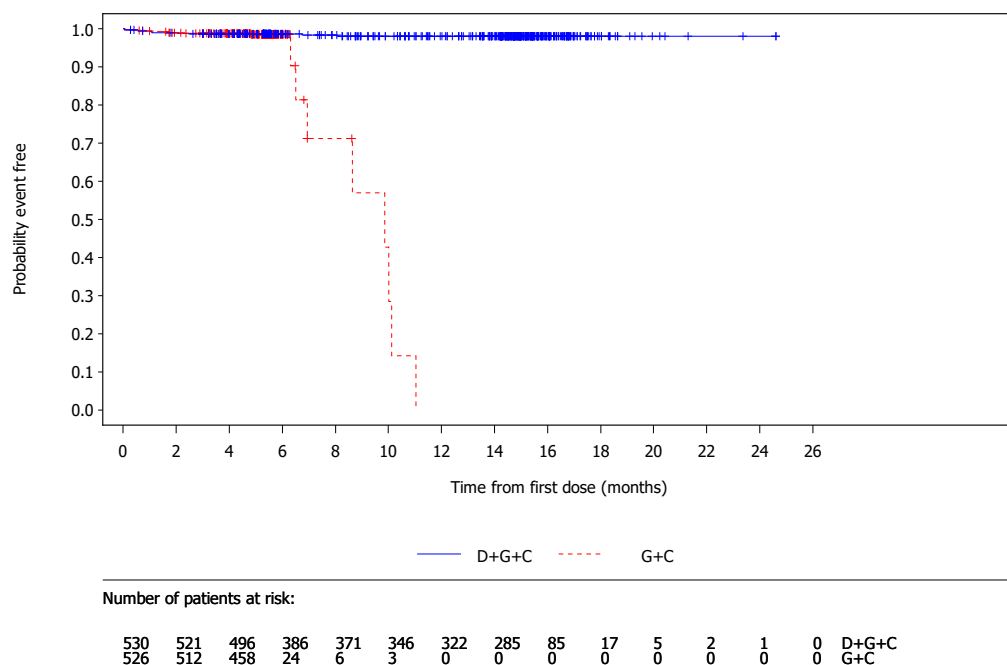


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: Infektion der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

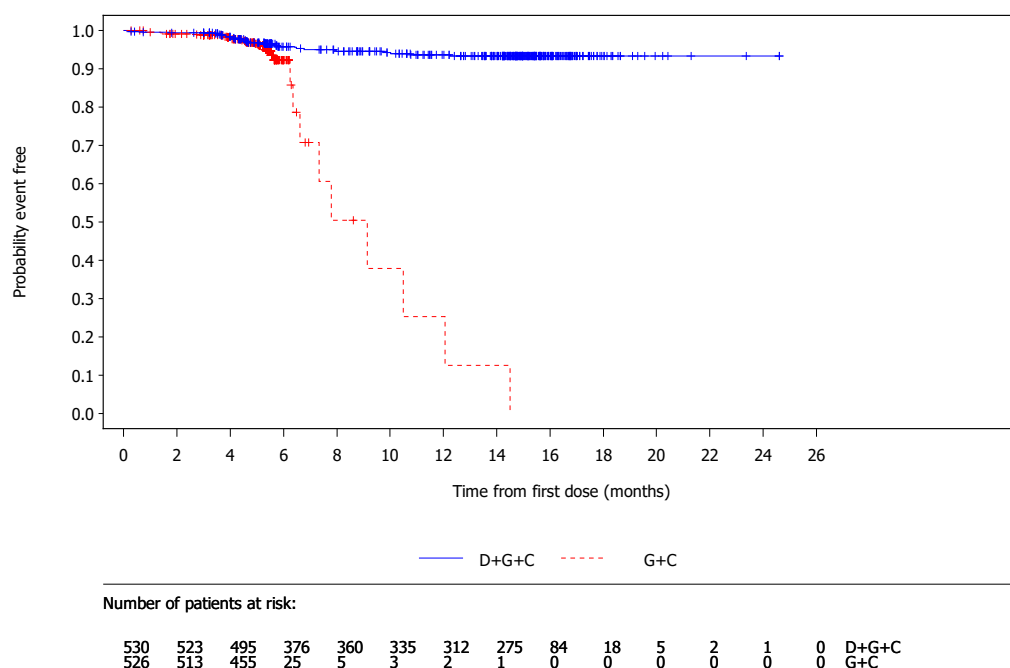


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Herzerkrankungen PT: Pyelonephritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

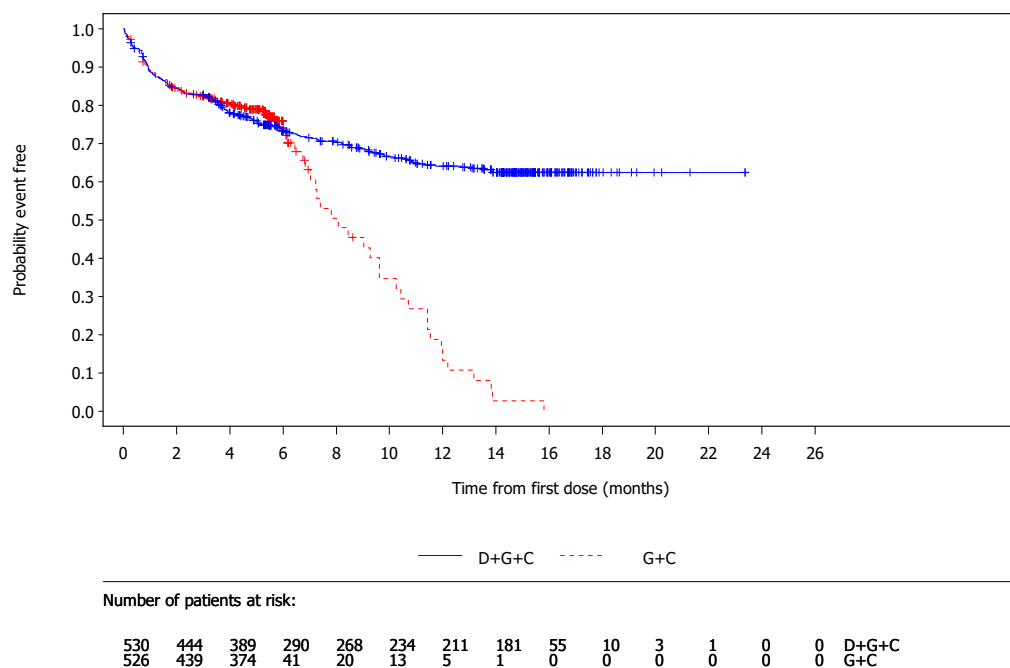


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

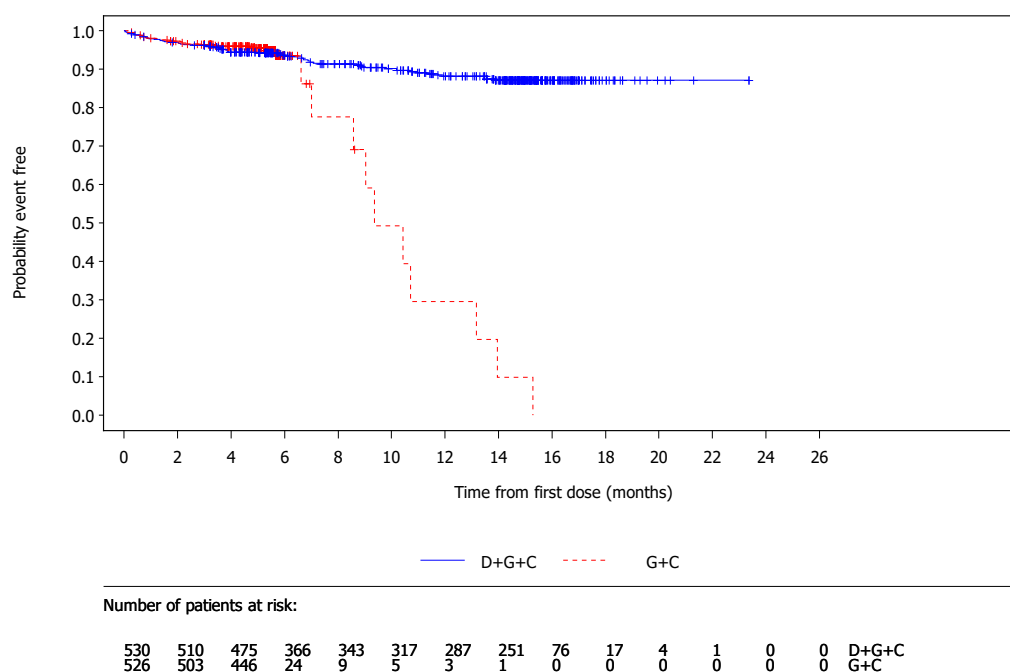


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
PT: Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

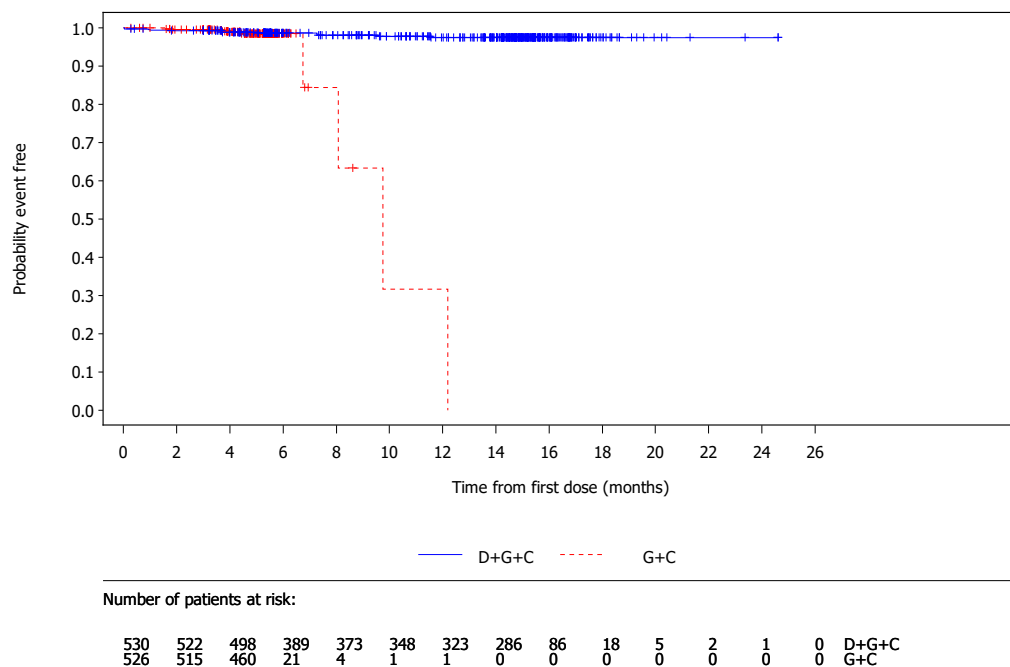


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
PT: Flankenschmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

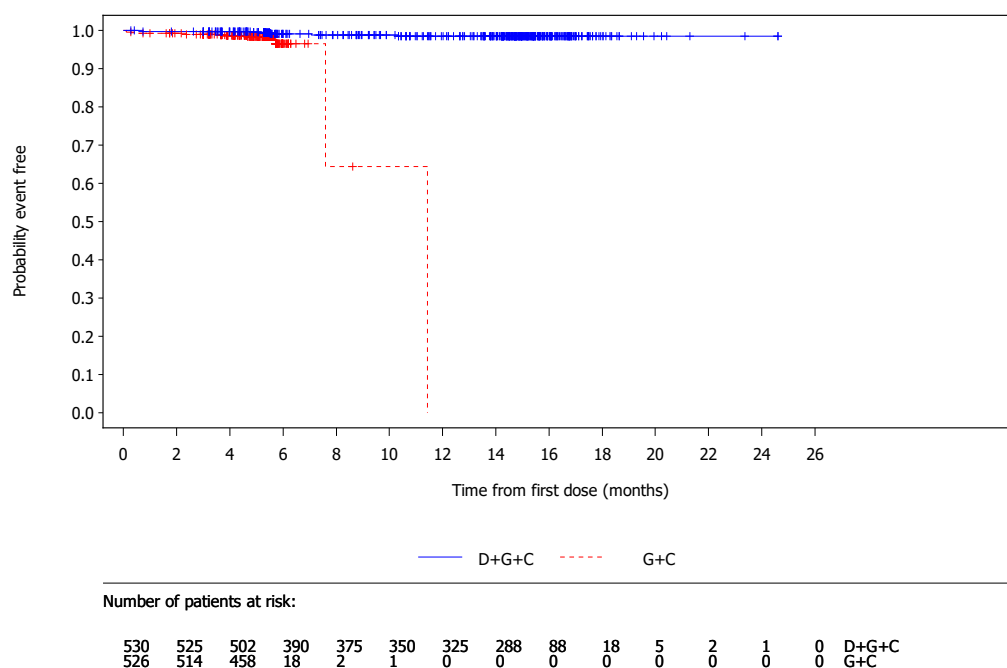


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
PT: Leistenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

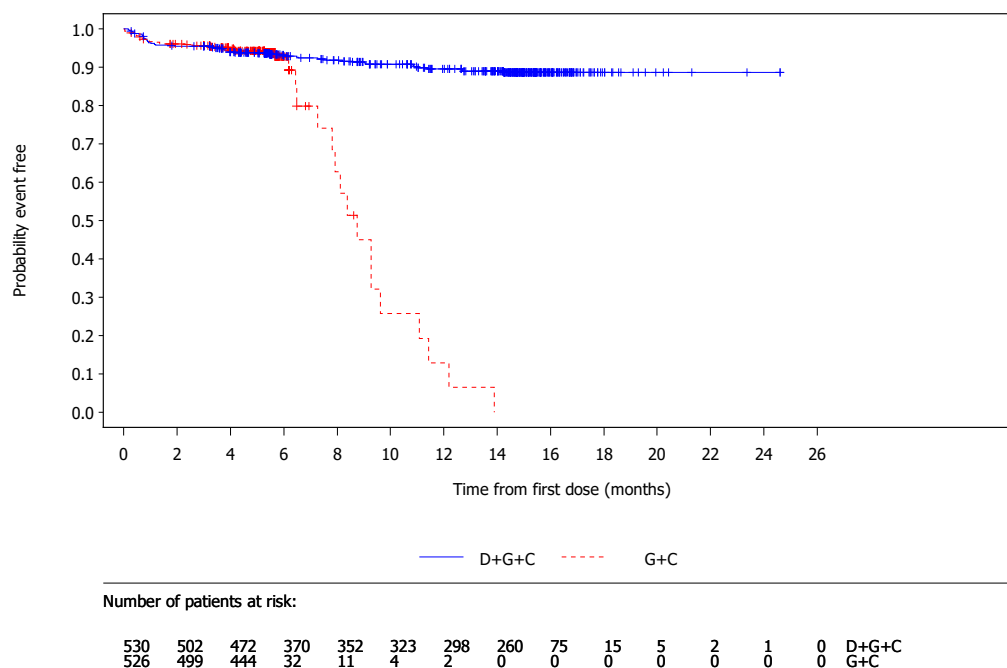


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
PT: Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

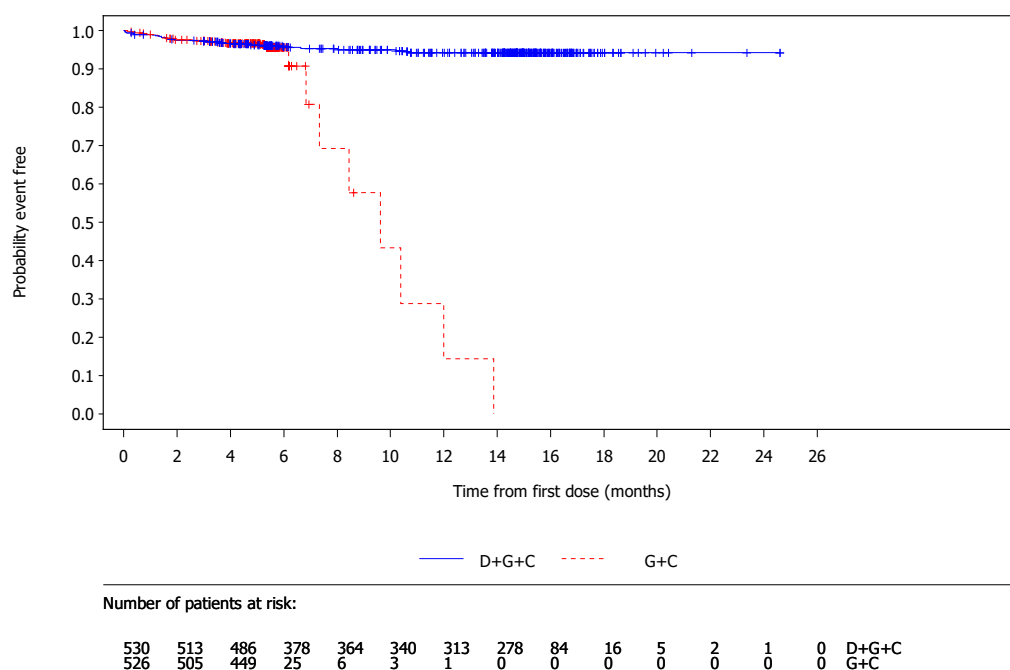


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
PT: Schmerz in einer Extremität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

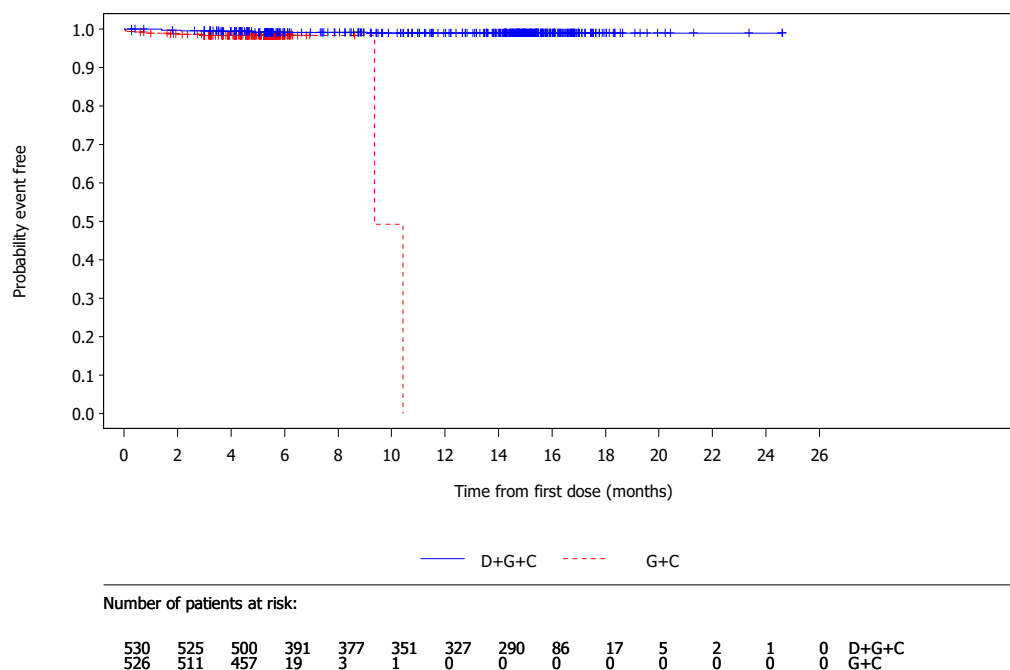


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
PT: Diabetes mellitus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

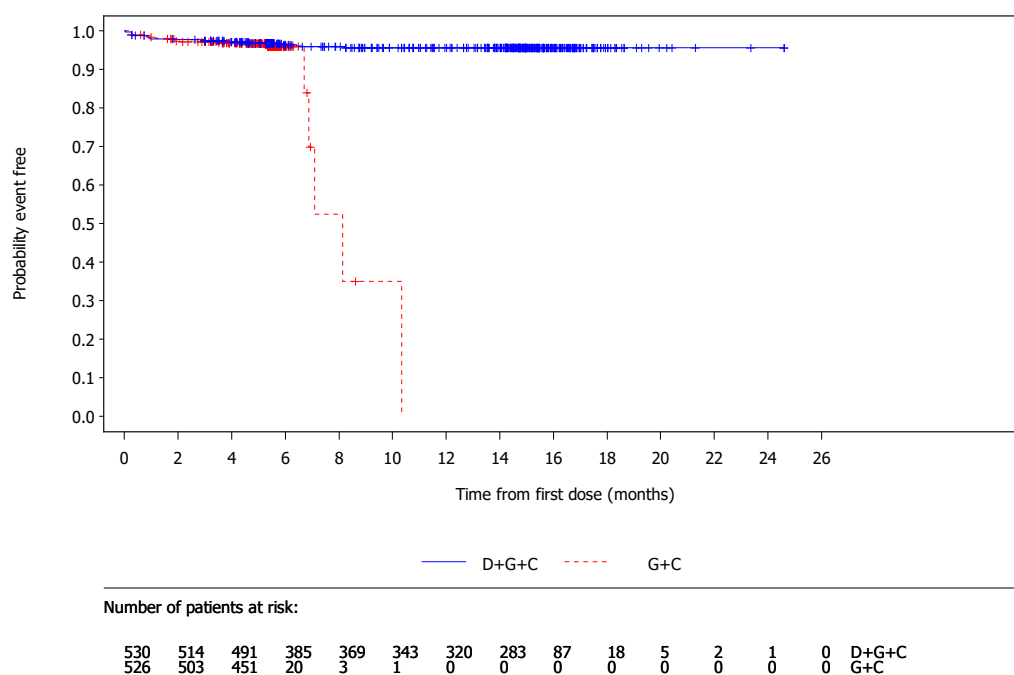


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
PT: Hyponatriämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

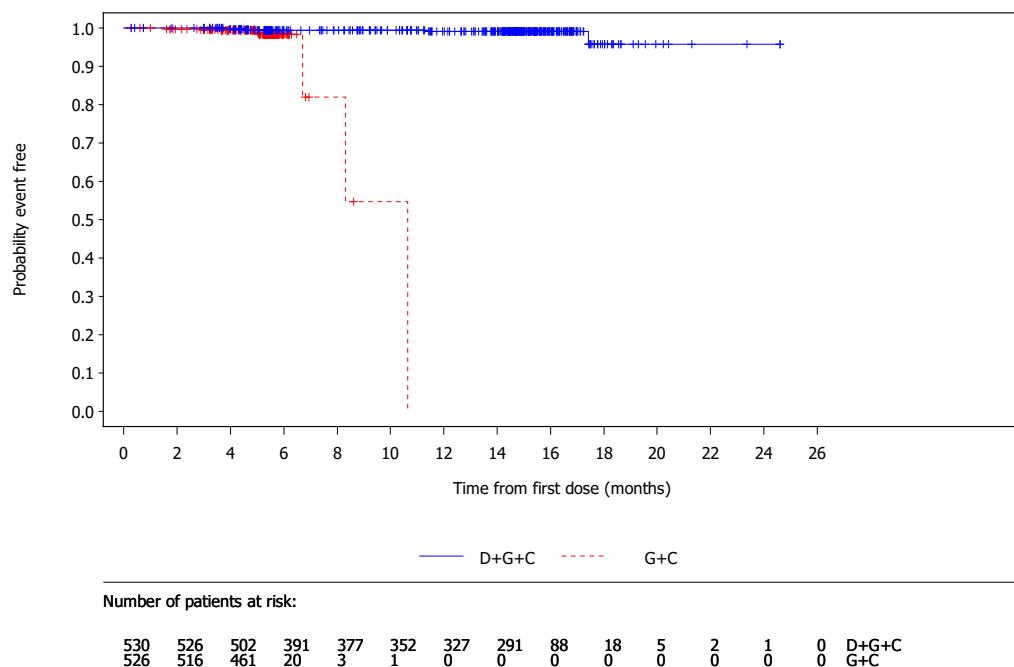


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
PT: Metabolische Azidose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

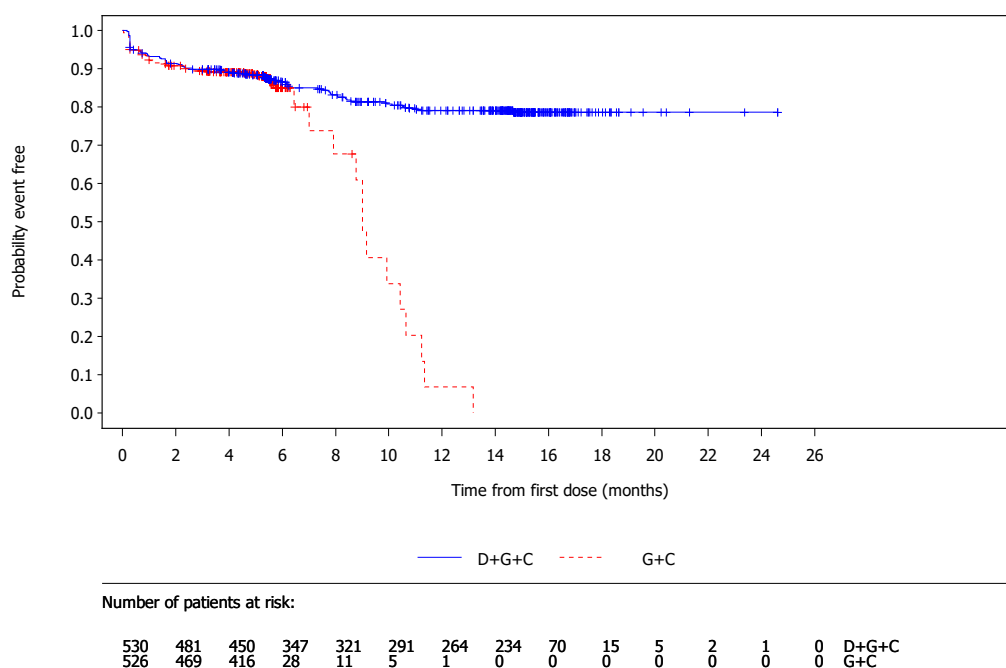


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Untersuchungen PT: Kreatinin im Blut erhöht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

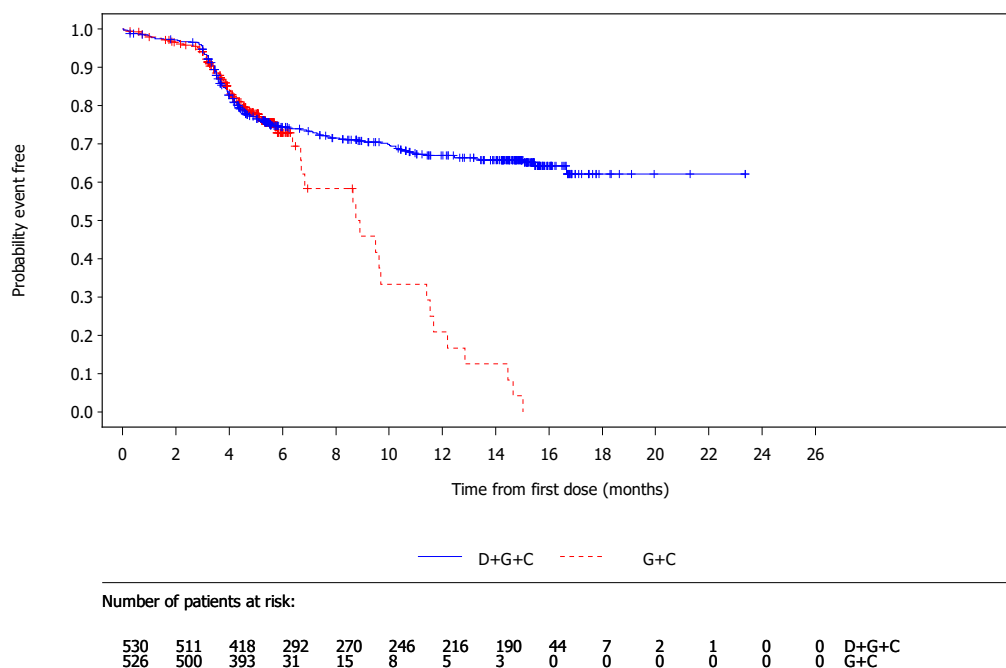


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UE jeglichen Schweregrades, unter SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.5.3 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-35 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 4-35: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
SOC gesamt	11 (2,1)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	NE [NE; NE]	2,72 [0,93; 9,82] 0,0740
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC gesamt	62 (11,7)	NE [NE; NE]	43 (8,2)	9,1 [7,7; NE]	0,85 [0,55; 1,31] 0,4671
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC gesamt	28 (5,3)	NE [NE; NE]	28 (5,3)	11,5 [7,0; NE]	0,51 [0,27; 0,93] 0,0288
PT: Ermüdung	8 (1,5)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	NE [NE; NE]	0,76 [0,29; 1,92] 0,5574
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC gesamt	35 (6,6)	NE [NE; NE]	21 (4,0)	12,0 [8,2; NE]	1,12 [0,63; 2,02] 0,6898
PT: Lungenembolie	19 (3,6)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	12,0 [NE; NE]	1,41 [0,62; 3,40] 0,4217
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC gesamt	64 (12,1)	NE [NE; NE]	61 (11,6)	7,7 [6,8; 9,1]	0,37 [0,24; 0,57] <0,0001
PT: Akute Nierenschädigung	26 (4,9)	NE [NE; NE]	22 (4,2)	10,6 [7,3; NE]	0,44 [0,22; 0,89] 0,0209

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Hydronephrose	14 (2,6)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	9,1 [6,3; NE]	0,33 [0,09; 1,03] 0,0559
PT: Nierenversagen	10 (1,9)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	8,5 [6,8; NE]	0,12 [0,03; 0,43] 0,0008
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC gesamt	152 (28,7)	NE [NE; NE]	170 (32,3)	6,8 [6,1; NE]	0,79 [0,63; 0,98] 0,0347
PT: Anämie	73 (13,8)	NE [NE; NE]	79 (15,0)	8,7 [6,8; NE]	0,71 [0,51; 0,99] 0,0464
PT: Febrile Neutropenie	10 (1,9)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,37; 2,13] 0,8032
PT: Neutropenie	76 (14,3)	NE [NE; NE]	89 (16,9)	NE [NE; NE]	0,82 [0,60; 1,11] 0,2024
PT: Thrombozytopenie	11 (2,1)	NE [NE; NE]	17 (3,2)	NE [NE; NE]	0,64 [0,29; 1,34] 0,2384
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
SOC gesamt	20 (3,8)	NE [NE; NE]	18 (3,4)	14,8 [7,9; NE]	0,79 [0,39; 1,56] 0,4930
SOC: Gefäßerkrankungen					
SOC gesamt	42 (7,9)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	10,4 [8,5; NE]	0,78 [0,48; 1,28] 0,3283
PT: Hypertonie	24 (4,5)	NE [NE; NE]	15 (2,9)	10,4 [NE; NE]	1,13 [0,57; 2,28] 0,7274
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC gesamt	28 (5,3)	NE [NE; NE]	19 (3,6)	13,0 [6,5; NE]	1,03 [0,56; 1,93] 0,9256

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Prostatakarzinom	13 (2,5)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	7,9 [7,9; NE]	0,97 [0,41; 2,33] 0,9456
SOC: Herzerkrankungen					
SOC gesamt	23 (4,3)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	12,8 [6,9; NE]	1,50 [0,69; 3,42] 0,3144
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC gesamt	161 (30,4)	NE [NE; NE]	129 (24,5)	7,0 [6,6; 7,9]	0,77 [0,59; 0,98] 0,0373
PT: COVID-19	10 (1,9)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	9,7 [9,7; NE]	1,22 [0,33; 4,89] 0,7654
PT: Harnwegsinfektion	75 (14,2)	NE [NE; NE]	70 (13,3)	7,3 [6,5; 8,6]	0,45 [0,30; 0,66] <0,0001
PT: Pyelonephritis	22 (4,2)	NE [NE; NE]	21 (4,0)	7,8 [6,3; NE]	0,31 [0,14; 0,66] 0,0020
PT: Sepsis	20 (3,8)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	13,6 [6,7; NE]	0,71 [0,32; 1,53] 0,3730
PT: Urosepsis	20 (3,8)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	8,6 [8,6; NE]	0,90 [0,38; 2,17] 0,8055
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen					
SOC gesamt	10 (1,9)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	12,1 [6,4; NE]	1,62 [0,49; 6,19] 0,4339
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC gesamt	53 (10,0)	NE [NE; NE]	42 (8,0)	8,0 [6,8; NE]	0,74 [0,47; 1,17] 0,1976
PT: Hyperkaliämie	10 (1,9)	NE [NE; NE]	8 (1,5)	13,2 [8,0; NE]	0,58 [0,19; 1,72] 0,3246

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Untersuchungen					
SOC gesamt	90 (17,0)	NE [NE; NE]	72 (13,7)	11,5 [6,9; NE]	0,96 [0,69; 1,34] 0,8199
PT: Kreatinin im Blut erhöht	12 (2,3)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	NE [NE; NE]	1,43 [0,44; 5,47] 0,5642
PT: Lipase erhöht	12 (2,3)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	11,5 [NE; NE]	0,84 [0,27; 2,52] 0,7522
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	37 (7,0)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	NE [NE; NE]	1,04 [0,66; 1,66] 0,8531
PT: Thrombozytenzahl vermindert	15 (2,8)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	NE [NE; NE]	1,00 [0,47; 2,10] 0,9900
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC gesamt	38 (7,2)	NE [NE; NE]	26 (4,9)	12,2 [6,4; NE]	0,97 [0,56; 1,67] 0,9060
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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 statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Durvalumab-Behandlung für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 0,51 [0,27; 0,93]; $p=0,0288$), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95%-KI]: 0,37 [0,24; 0,57]; $p<0,0001$), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,79 [0,63; 0,98]; $p=0,0347$), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 0,98]; $p=0,0373$).

Für die folgenden PTs zeigten die Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Durvalumab-Behandlung für die folgenden PTs: PT

akute Nierenschädigung (HR [95%-KI]: 0,44 [0,22; 0,89]; $p=0,0209$), PT Nierenversagen (HR [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,43]; $p=0,0008$), PT Anämie (HR [95%-KI]: 0,71 [0,51; 0,99]; $p=0,0464$), PT Harnwegsinfektionen (HR [95%-KI]: 0,45 [0,30; 0,66]; $p<0,0001$) und PT Pyelonephritis (HR [95%-KI]: 0,31 [0,14; 0,66]; $p=0,0020$).

In den Abbildung 41 - Abbildung 49 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten schweren UE nach SOC und PT dargestellt.

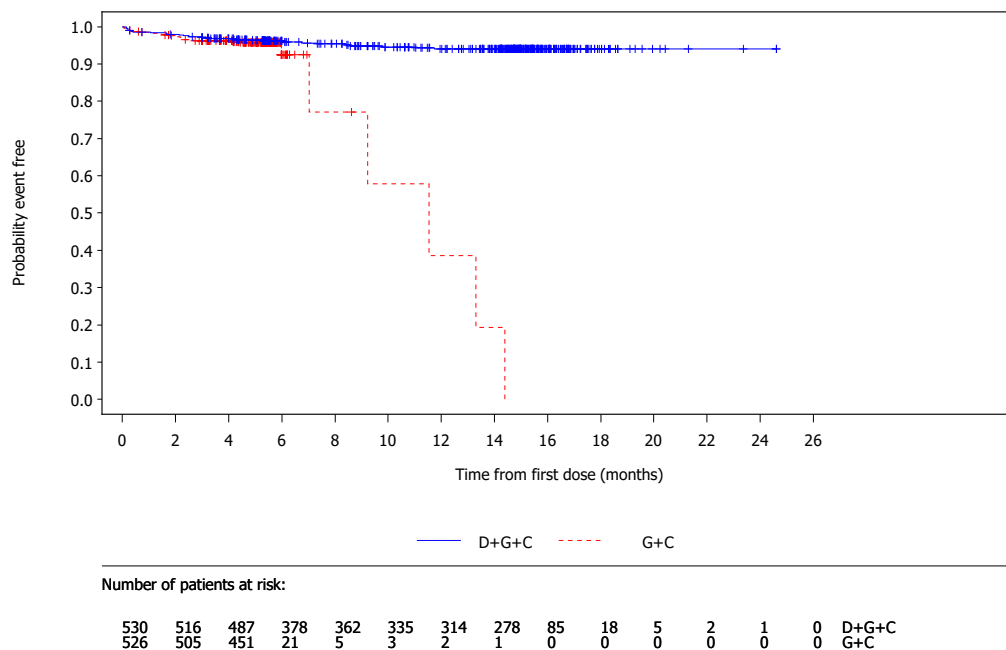


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

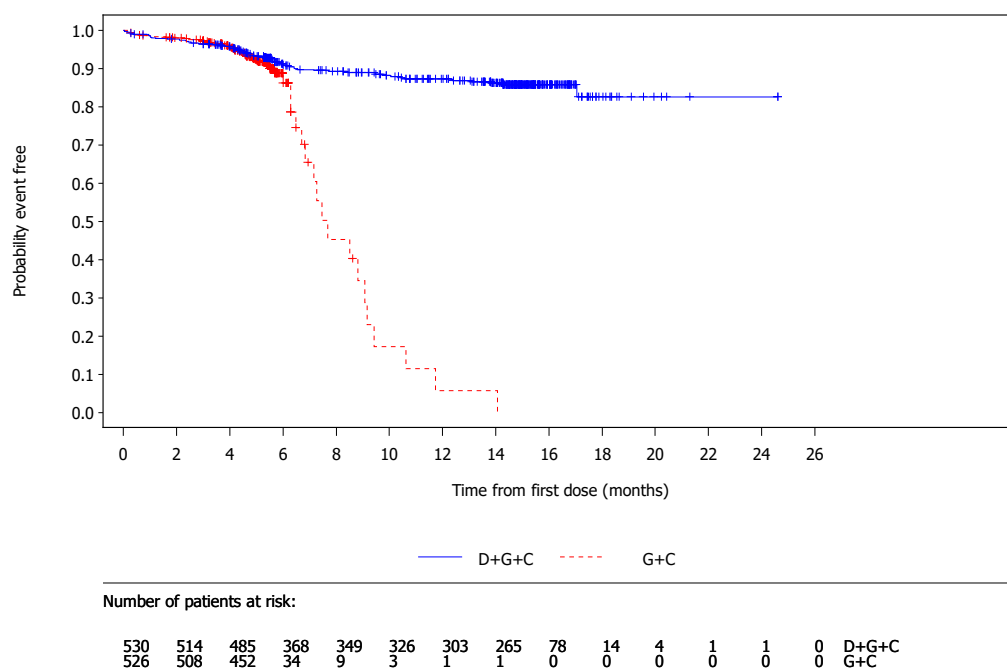


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

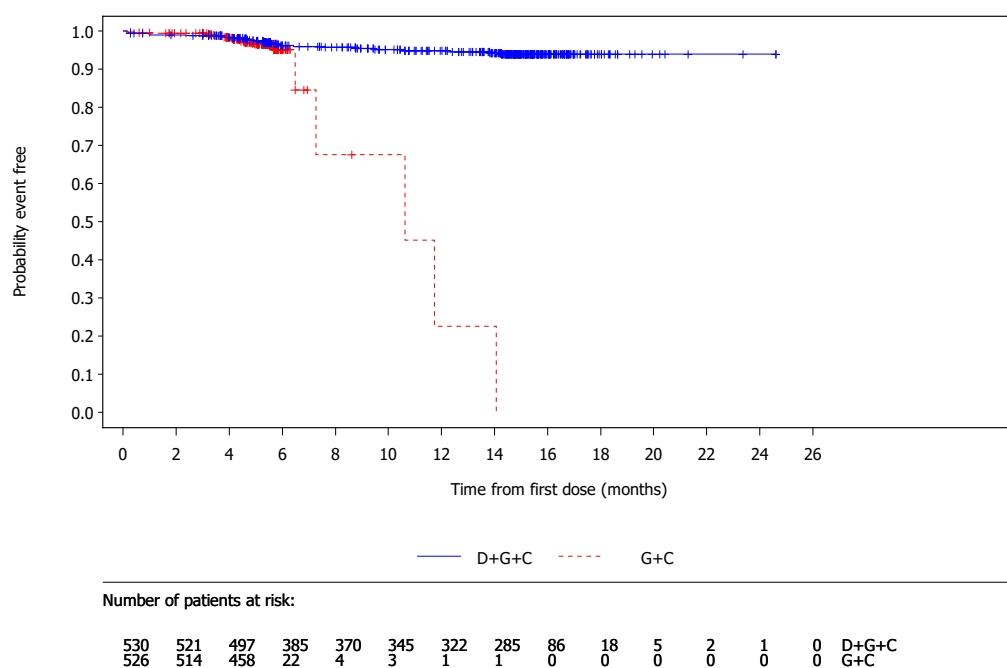


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

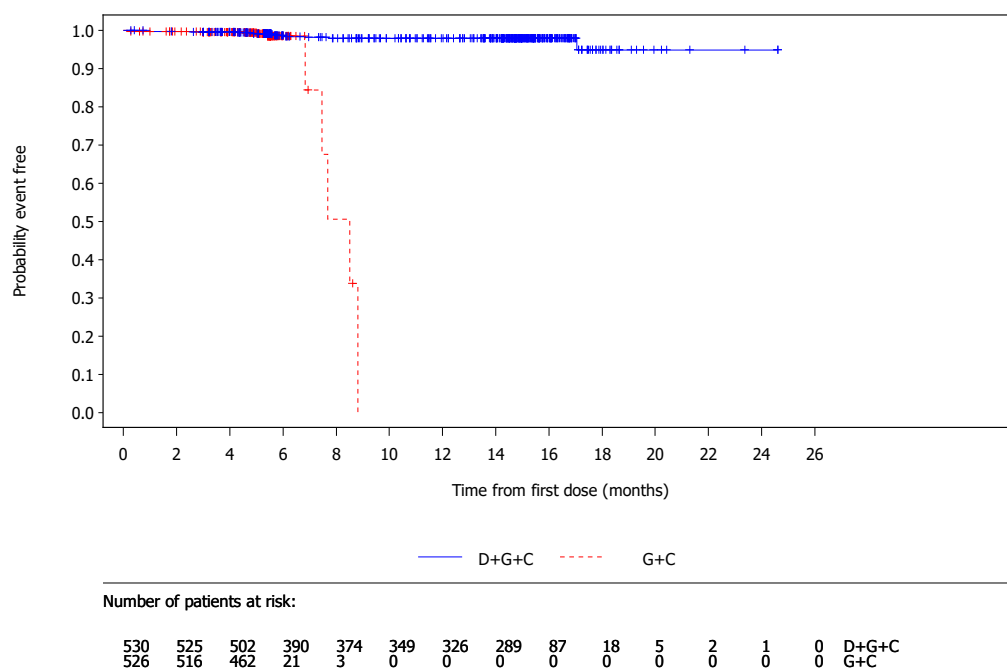


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

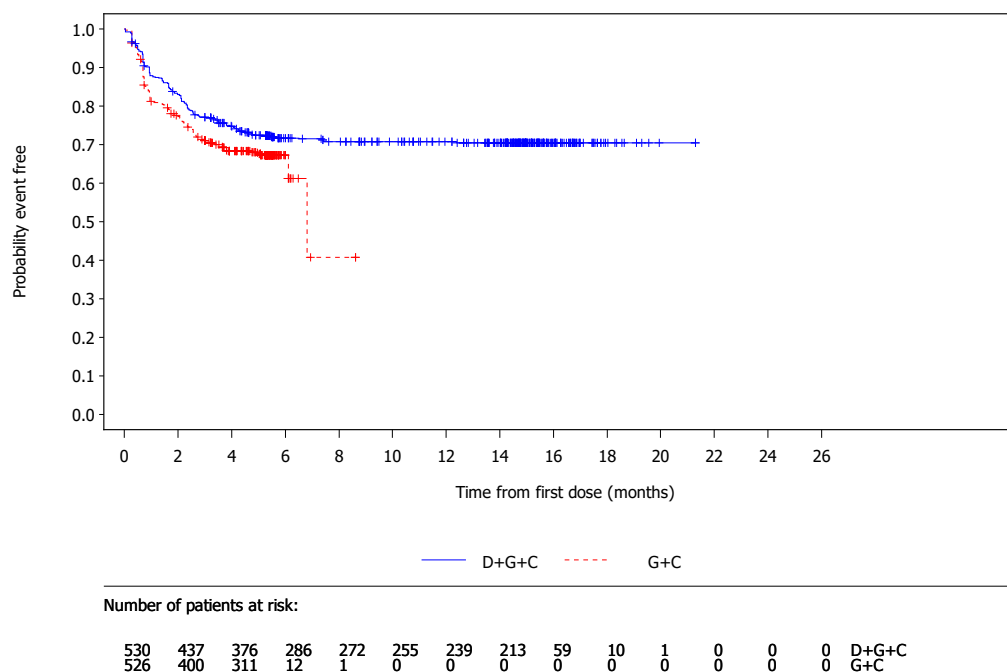


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

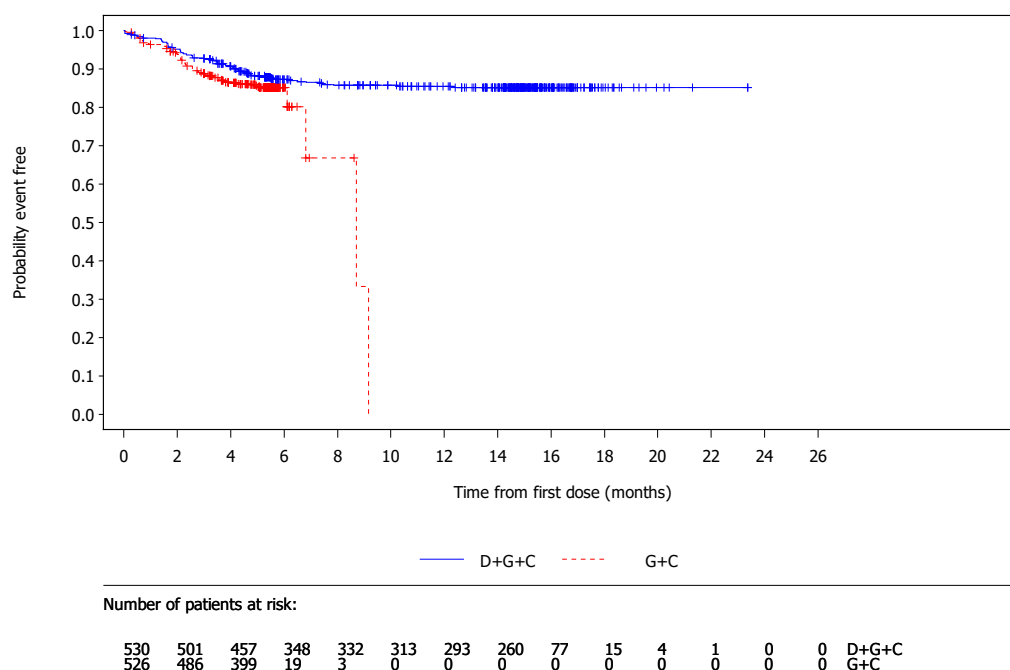


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

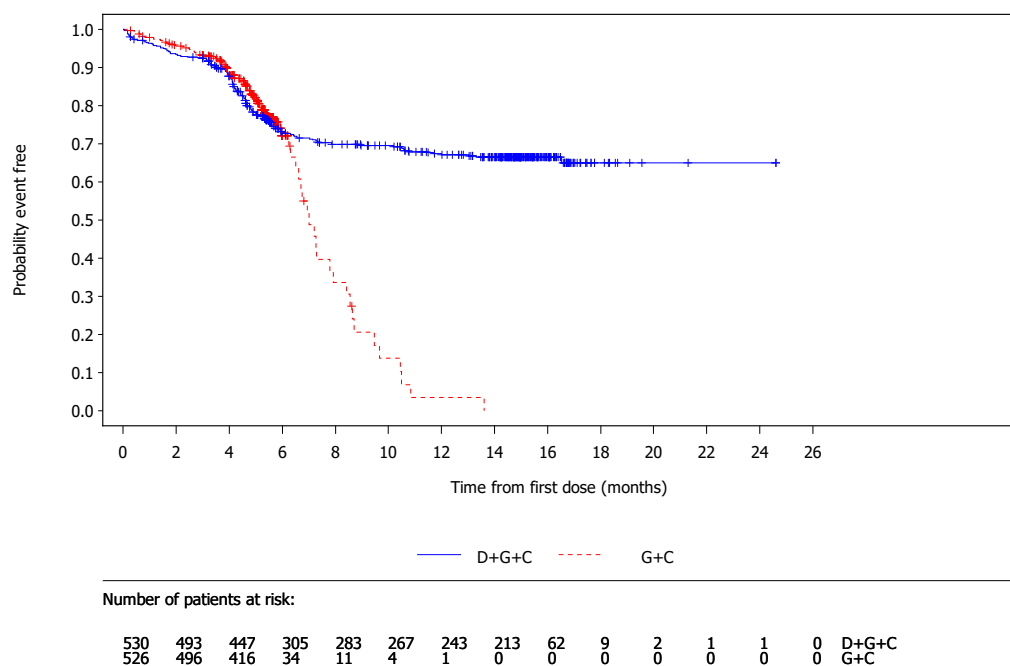


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

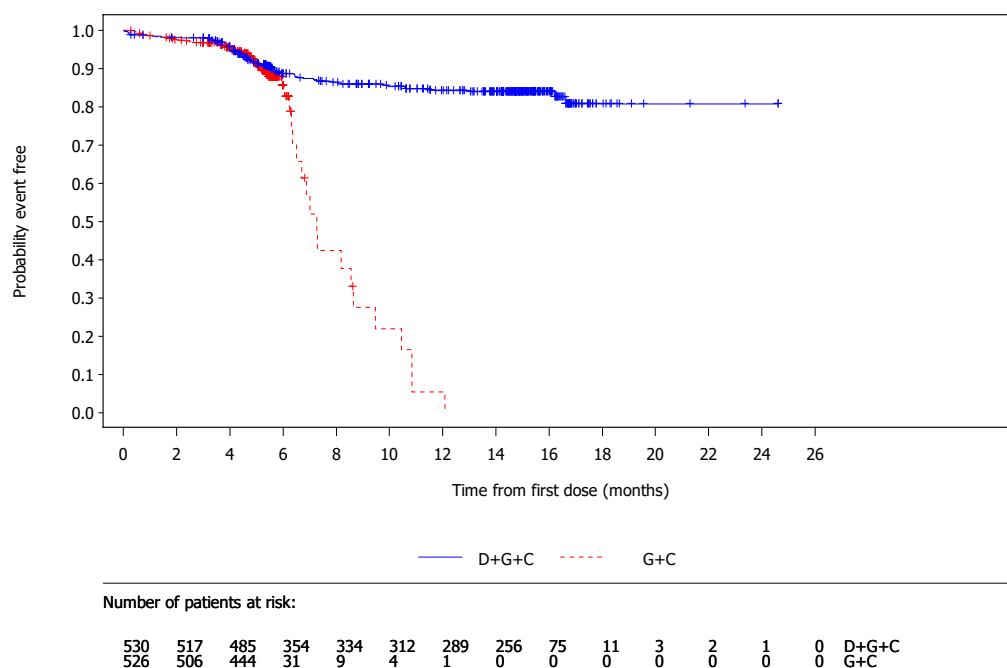


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

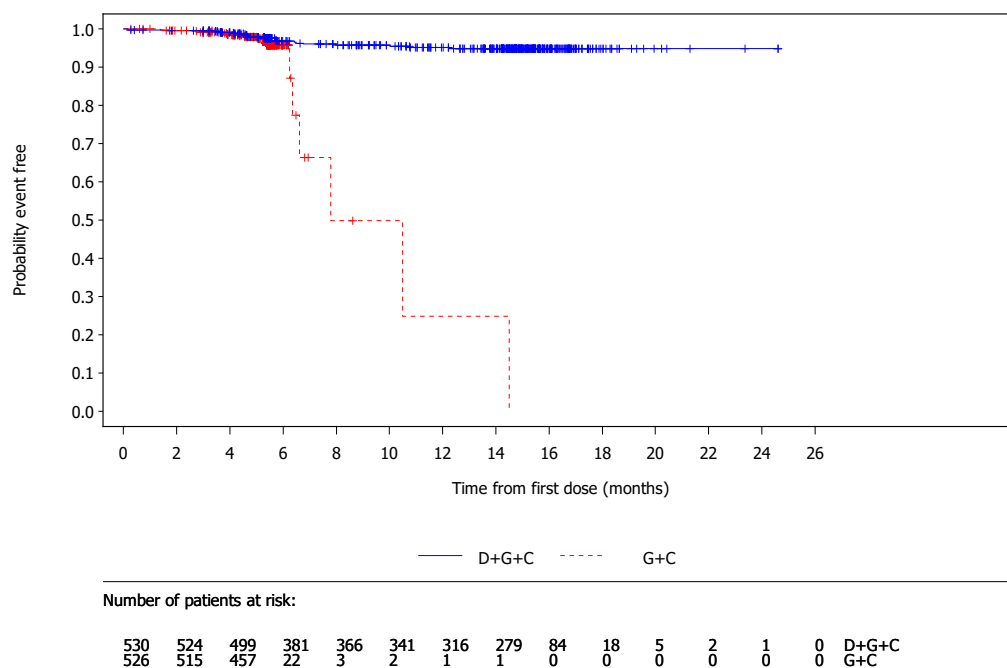


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwere UE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pyelonephritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.5.4 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-36 liefert einen Überblick zu häufigen schwerwiegenden 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 4-36: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
SOC gesamt	14 (2,6)	NE [NE; NE]	18 (3,4)	13,3 [6,7; NE]	0,25 [0,09; 0,62] 0,0028
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
SOC gesamt	30 (5,7)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	13,9 [8,2; NE]	1,47 [0,76; 2,94] 0,2586
PT: Lungenembolie	18 (3,4)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	2,71 [1,04; 8,35] 0,0461
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
SOC gesamt	66 (12,5)	NE [NE; NE]	58 (11,0)	7,6 [7,0; 8,5]	0,32 [0,20; 0,50] <0,0001
PT: Akute Nierenschädigung	25 (4,7)	NE [NE; NE]	24 (4,6)	10,6 [7,3; 13,2]	0,25 [0,11; 0,53] 0,0003
PT: Hydronephrose	15 (2,8)	NE [NE; NE]	8 (1,5)	7,6 [7,2; NE]	0,19 [0,04; 0,72] 0,0138
PT: Nierenversagen	8 (1,5)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	7,7 [7,0; NE]	0,11 [0,03; 0,42] 0,0008
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
SOC gesamt	15 (2,8)	NE [NE; NE]	32 (6,1)	NE [NE; NE]	0,42 [0,22; 0,78] 0,0058

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Anämie	5 (0,9)	NE [NE; NE]	17 (3,2)	NE [NE; NE]	0,23 [0,07; 0,62] 0,0037
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
SOC gesamt	53 (10,0)	NE [NE; NE]	35 (6,7)	9,5 [7,7; NE]	0,76 [0,47; 1,24] 0,2750
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
SOC gesamt	17 (3,2)	NE [NE; NE]	13 (2,5)	14,8 [7,9; NE]	0,76 [0,33; 1,72] 0,5133
SOC: Gefäßerkrankungen					
SOC gesamt	21 (4,0)	NE [NE; NE]	21 (4,0)	15,4 [6,6; NE]	0,66 [0,34; 1,26] 0,2077
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
SOC gesamt	67 (12,6)	NE [NE; NE]	44 (8,4)	13,0 [6,5; NE]	1,23 [0,83; 1,83] 0,2993
PT: Prostatakarzinom	35 (6,6)	NE [NE; NE]	27 (5,1)	7,9 [7,9; NE]	1,06 [0,63; 1,78] 0,8307
PT: Prostatakarzinom Stadium II	21 (4,0)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	NE [NE; NE]	1,90 [0,91; 4,23] 0,0904
SOC: Herzerkrankungen					
SOC gesamt	23 (4,3)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	12,8 [6,9; NE]	1,50 [0,69; 3,42] 0,3152
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SOC gesamt	153 (28,9)	NE [NE; NE]	136 (25,9)	7,0 [6,7; 7,9]	0,64 [0,50; 0,83] 0,0006
PT: Harnwegsinfektion	59 (11,1)	NE [NE; NE]	69 (13,1)	7,3 [6,7; 8,5]	0,29 [0,19; 0,44] <0,0001

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Pneumonie	12 (2,3)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	2,17 [0,80; 6,85] 0,1386
PT: Pyelonephritis	19 (3,6)	NE [NE; NE]	23 (4,4)	7,8 [6,3; NE]	0,24 [0,10; 0,51] 0,0002
PT: Sepsis	19 (3,6)	NE [NE; NE]	14 (2,7)	13,6 [6,7; NE]	0,56 [0,25; 1,25] 0,1504
PT: Urosepsis	20 (3,8)	NE [NE; NE]	10 (1,9)	8,6 [8,6; NE]	0,89 [0,37; 2,16] 0,7942
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
SOC gesamt	18 (3,4)	NE [NE; NE]	12 (2,3)	NE [NE; NE]	0,85 [0,37; 1,94] 0,6942
SOC: Untersuchungen					
SOC gesamt	19 (3,6)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	NE [NE; NE]	1,32 [0,61; 2,94] 0,4872
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
SOC gesamt	28 (5,3)	NE [NE; NE]	23 (4,4)	11,0 [6,4; NE]	0,75 [0,41; 1,38] 0,3612
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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 die folgenden SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Durvalumab: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,62]; $p=0,0028$), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95%-KI]: 0,32 [0,20; 0,50]; $p<0,0001$) mit den dazugehörigen PTs akute Nierenschädigung (HR [95%-KI]: 0,25 [0,11; 0,53]; $p=0,0003$), PT Hydronephrose (HR [95%-KI]: 0,19 [0,04; 0,72]; $p=0,0138$), PT Nierenversagen (HR [95%-KI]: 0,11 [0,03; 0,42]; $p=0,0008$). Weiterhin

die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,62]; $p=0,0028$) mit der PT Anämie (HR [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,32]; $p=0,0037$) und die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95%-KI]: 0,64 [0,50; 0,83]; $p=0,0006$) mit den dazugehörigen PTs Harnwegsinfektion (HR [95%-KI]: 0,29 [0,19; 0,44]; $p<0,0001$), PT Pyelonephritis (HR [95%-KI]: 0,24 [0,10; 0,51]; $p=0,0002$).

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.

In den Abbildung 50 – Abbildung 60 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten SUE nach SOC und PT dargestellt.

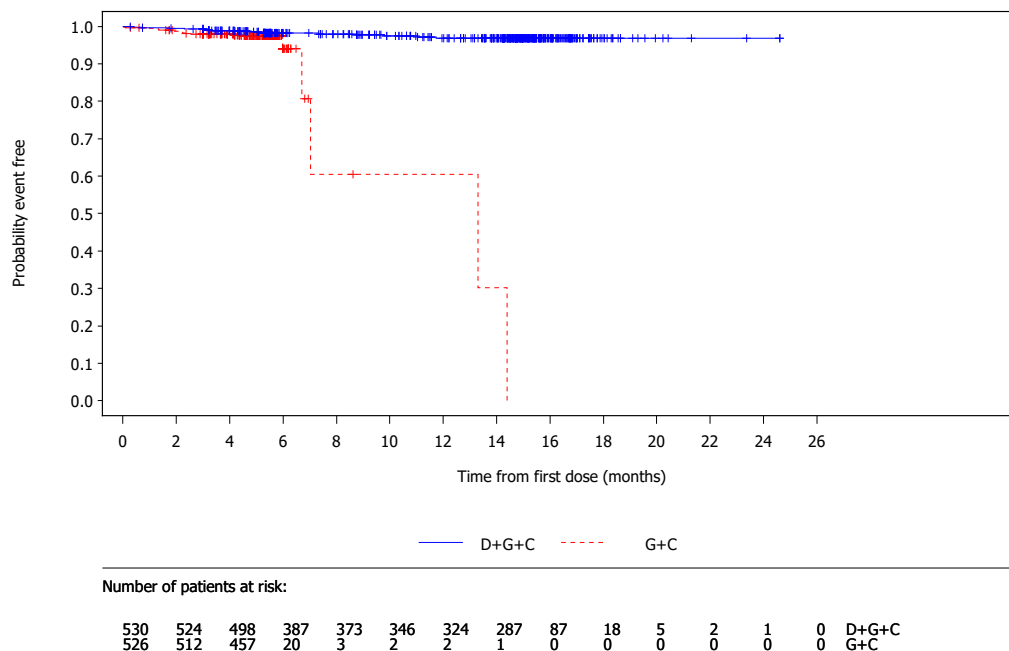


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

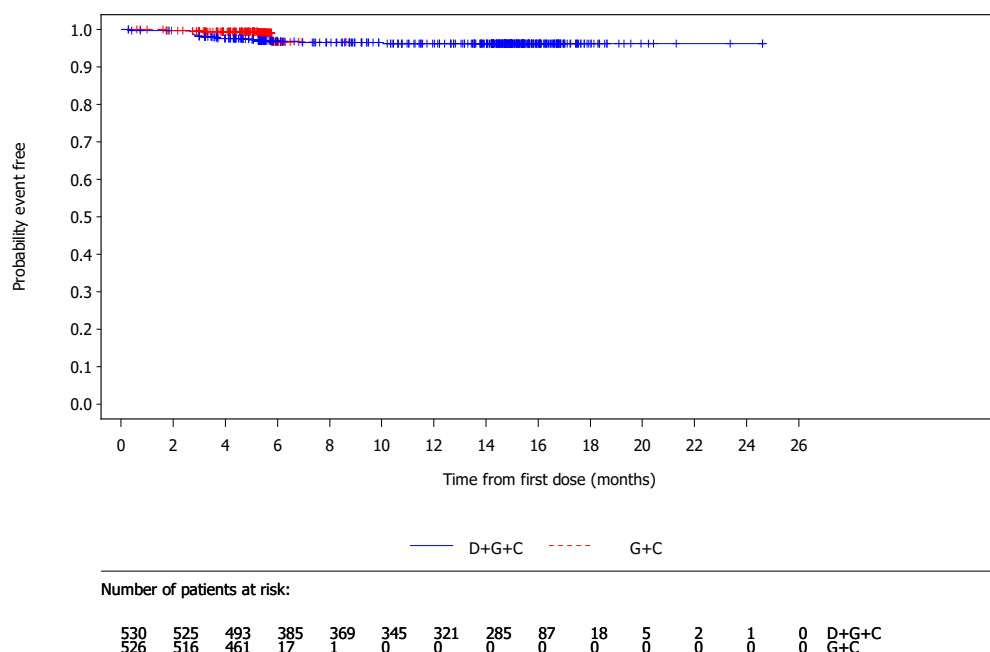


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums PT: Lungenembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

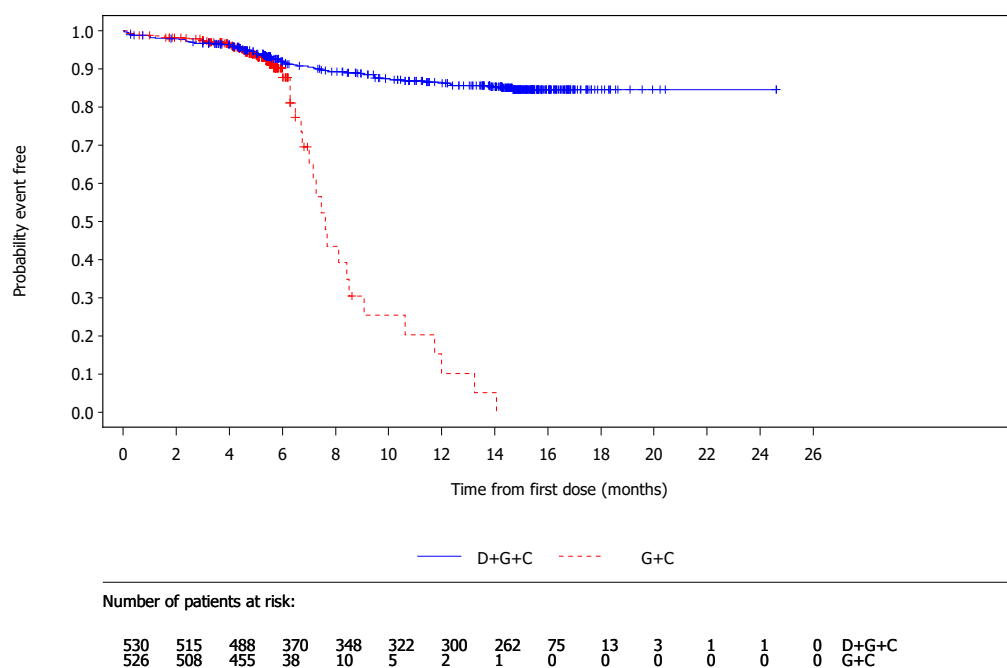


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

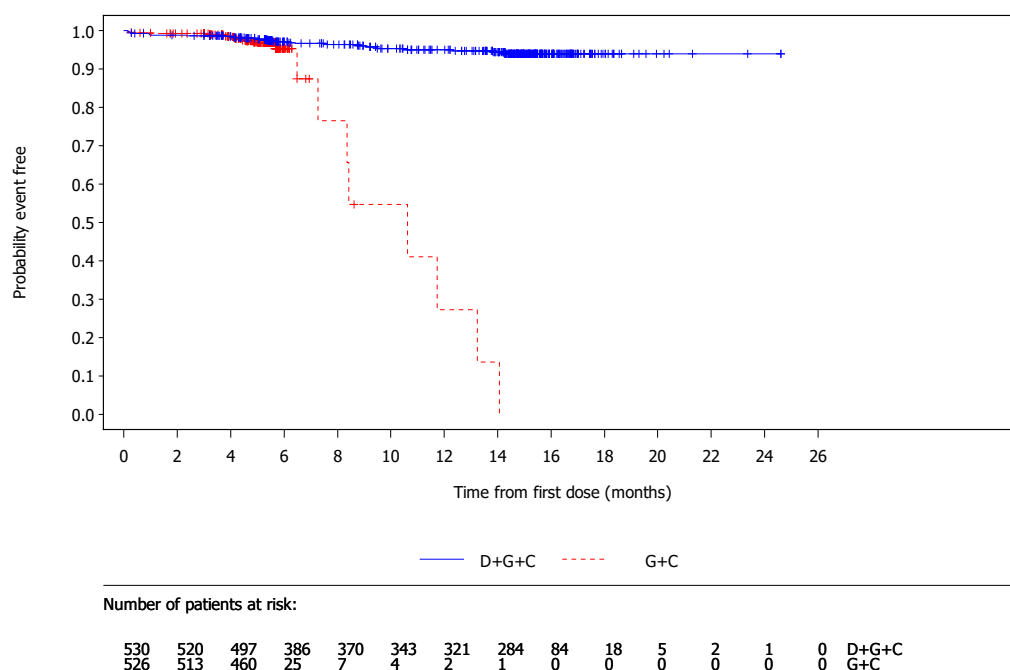


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Akute Nierenschädigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

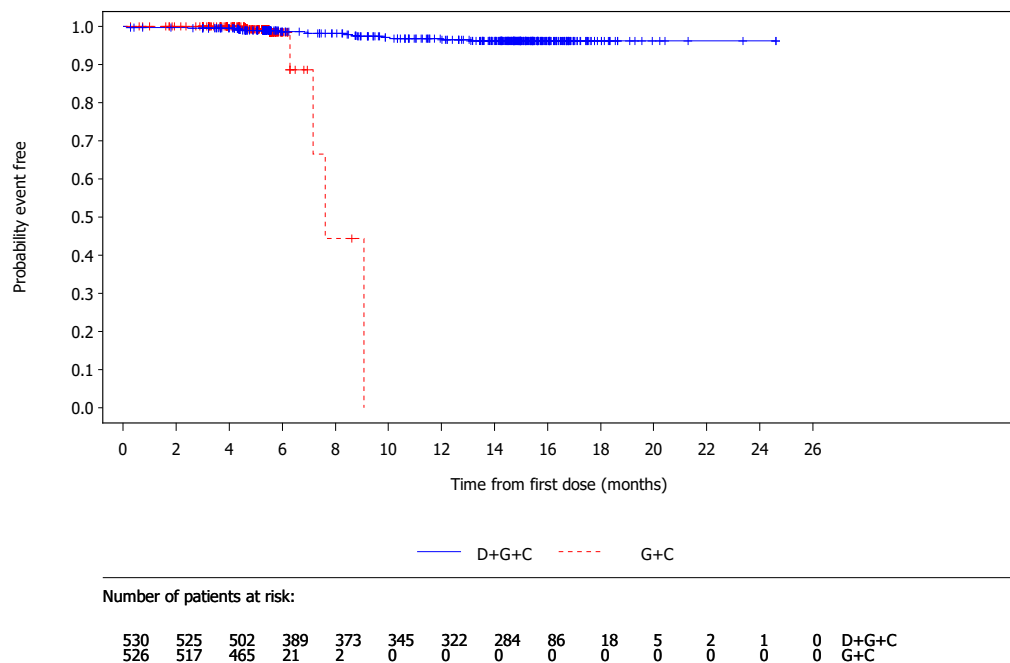


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Hydronephrose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

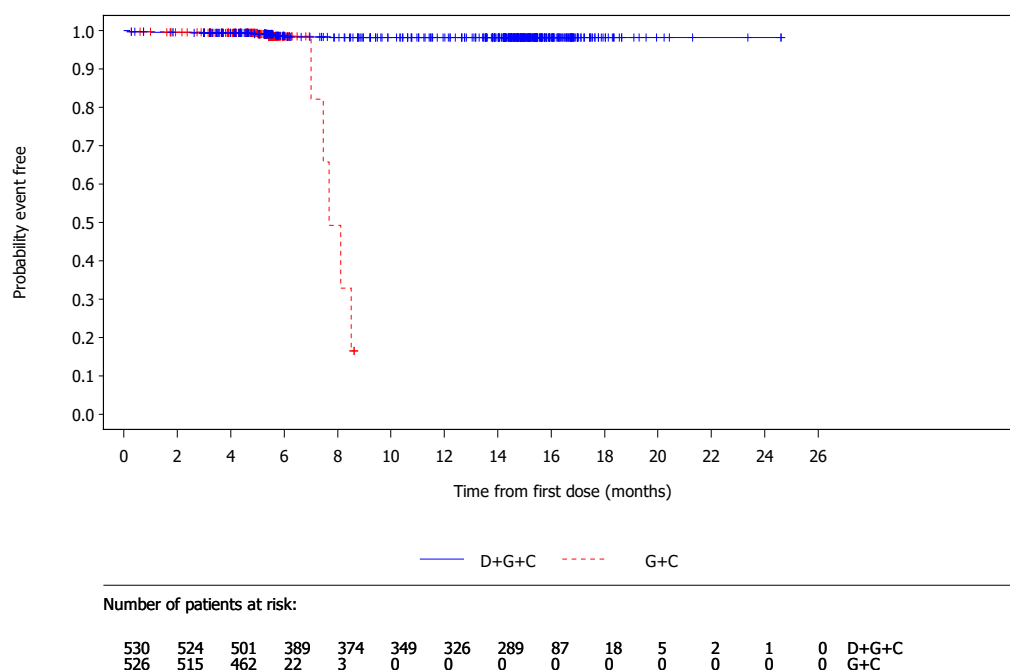


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege PT: Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

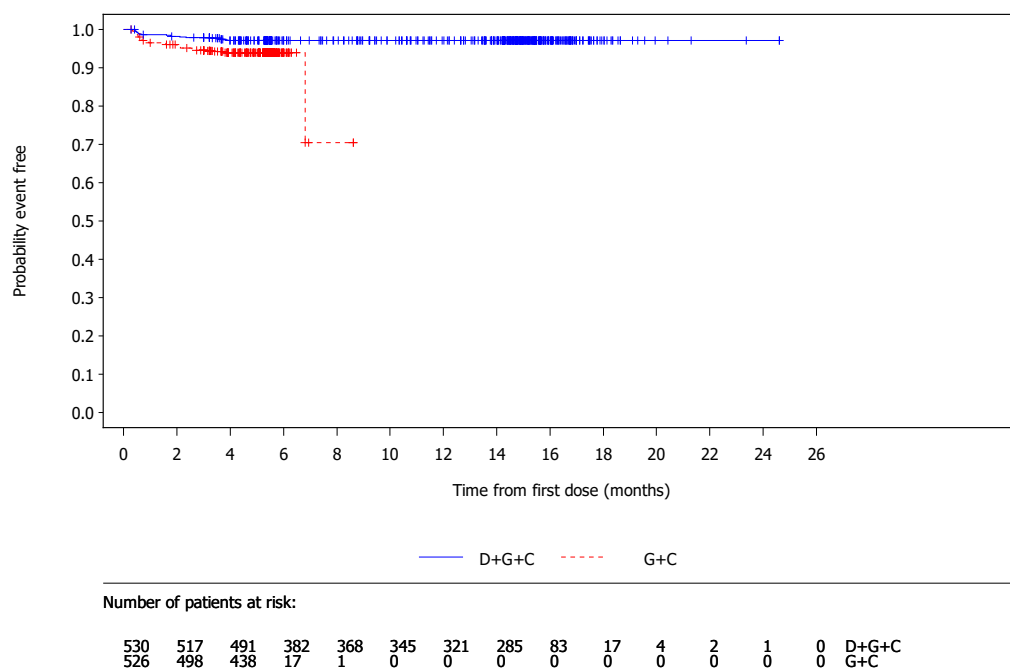


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

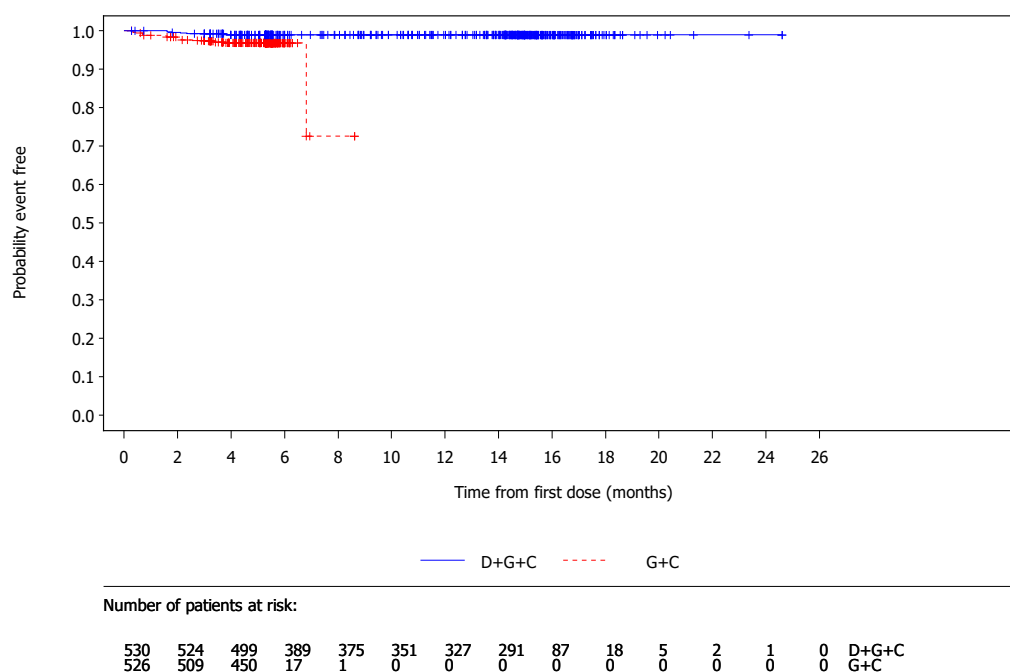


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT: Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

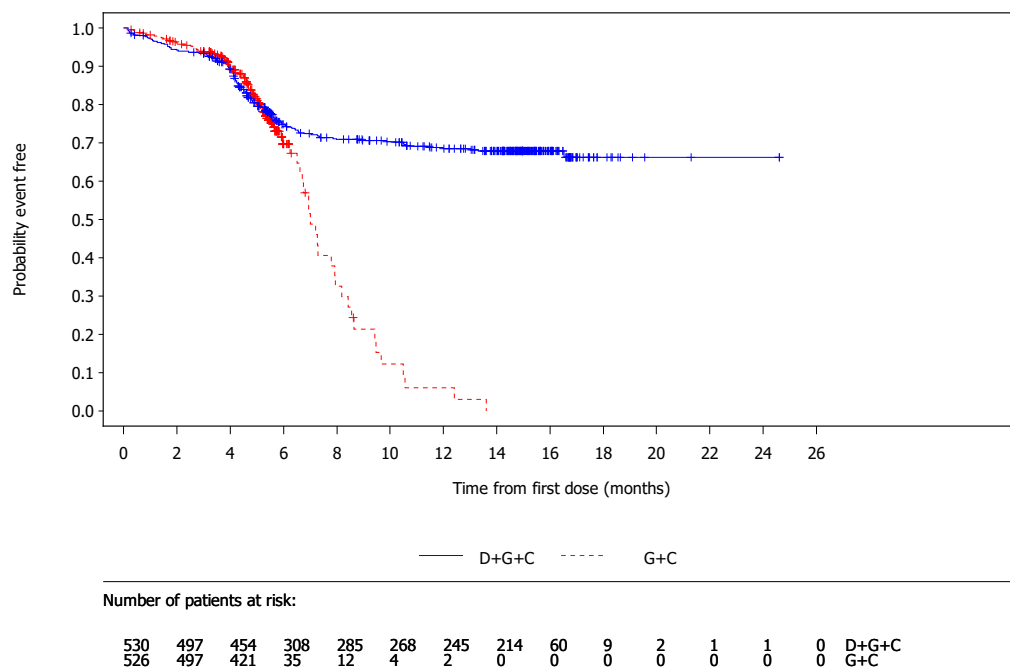


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

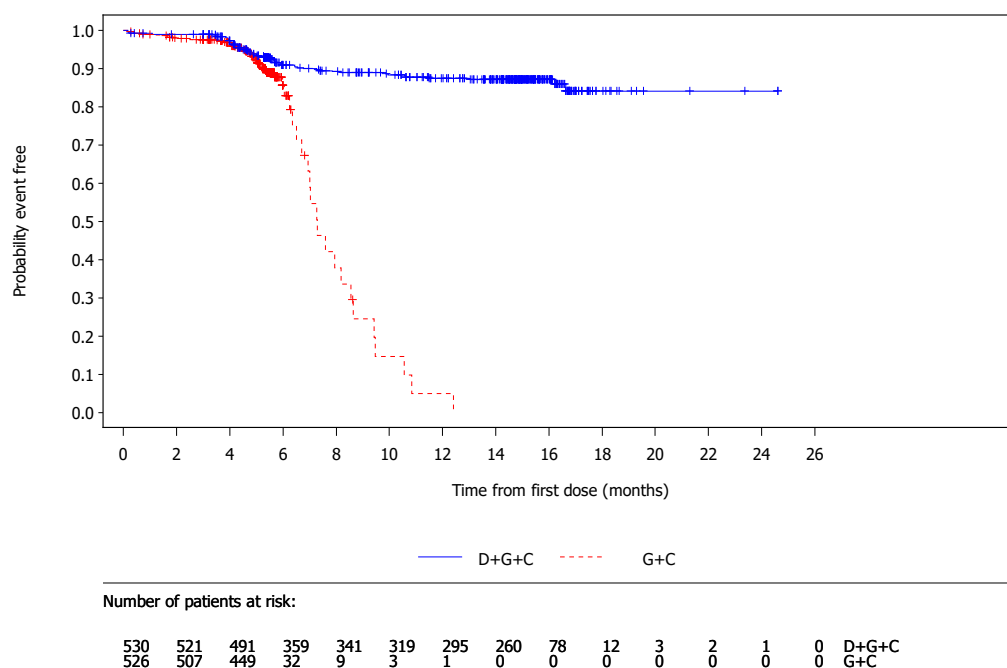


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Harnwegsinfektion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

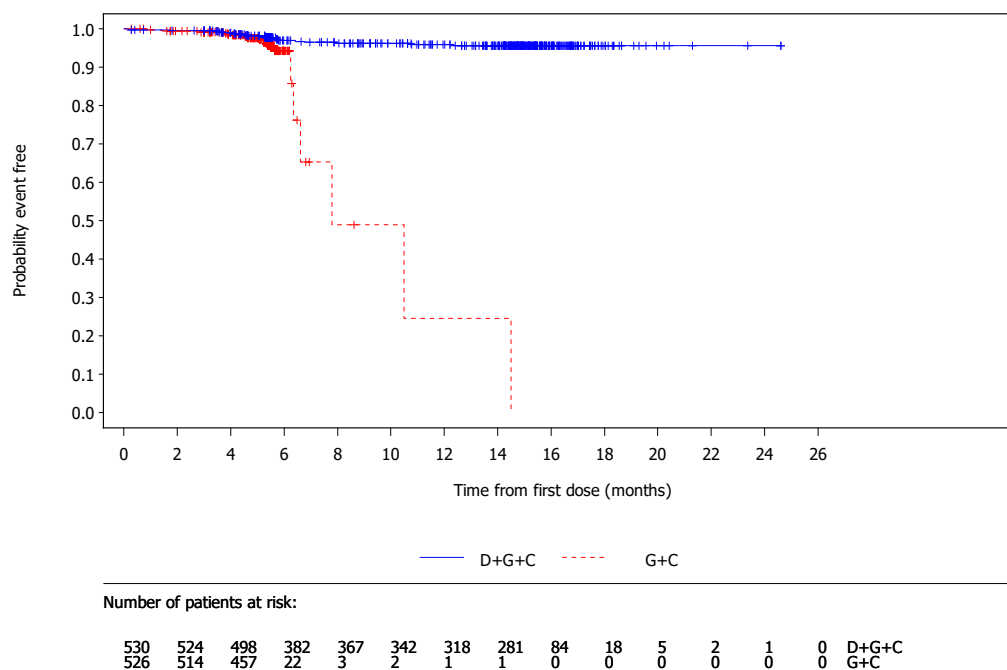


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: SUE, unter SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pyelonephritis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.1.5.5 Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-37 liefert einen Überblick zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse 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 4-37: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptiv) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)	Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)
	n (%)	n (%)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
SOC gesamt	14 (2,6)	11 (2,1)
PT: Asthenie	4 (0,8)	4 (0,8)
PT: Ermüdung	2 (0,4)	2 (0,4)
PT: Fieber	3 (0,6)	2 (0,4)
PT: Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0)	1 (0,2)
PT: Granulom	1 (0,2)	0 (0)
PT: Ödem peripher	1 (0,2)	0 (0)
PT: Plötzlicher Herztod	1 (0,2)	0 (0)
PT: Unwohlsein	2 (0,4)	2 (0,4)
SOC: Augenerkrankungen		
SOC gesamt	1 (0,2)	0 (0)
PT: Netzhautblutung	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Endokrine Erkrankungen		
SOC gesamt	4 (0,8)	0 (0)
PT: Hypothyreose	1 (0,2)	0 (0)
PT: Nebenniereninsuffizienz	1 (0,2)	0 (0)
PT: Thyroiditis	2 (0,4)	0 (0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
SOC gesamt	7 (1,3)	2 (0,4)
PT: Autoimmune Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
PT: Bronchospasmus	0 (0)	1 (0,2)
PT: Dyspnoe	0 (0)	1 (0,2)
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0)
PT: Lungenembolie	2 (0,4)	0 (0)
PT: Pneumonitis	3 (0,6)	0 (0)

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)	Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)
	n (%)	n (%)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
SOC gesamt	3 (0,6)	0 (0)
PT: Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
PT: Dermatitis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Ekzem	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
SOC gesamt	15 (2,8)	9 (1,7)
PT: Akute Nierenschädigung	5 (0,9)	2 (0,4)
PT: Chronische Nierenerkrankung	6 (1,1)	3 (0,6)
PT: Hämaturie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Nephritis	3 (0,6)	0 (0)
PT: Nephrolithiasis	0 (0)	1 (0,2)
PT: Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,2)
PT: Nierenversagen	1 (0,2)	2 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
SOC gesamt	19 (3,6)	22 (4,2)
PT: Agranulozytose	1 (0,2)	0 (0)
PT: Anämie	7 (1,3)	7 (1,3)
PT: Febrile Neutropenie	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Leukopenie	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Leukozytose	0 (0)	1 (0,2)
PT: Neutropenie	8 (1,5)	11 (2,1)
PT: Thrombozytopenie	2 (0,4)	4 (0,8)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
SOC gesamt	10 (1,9)	6 (1,1)
PT: Abdominalschmerz	1 (0,2)	2 (0,4)
PT: Bauch aufgetrieben	1 (0,2)	0 (0)
PT: Diarrhoe	2 (0,4)	0 (0)
PT: Dyspepsie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Erbrechen	0 (0)	1 (0,2)
PT: Gastrointestinalblutung	0 (0)	1 (0,2)
PT: Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	0 (0)

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)	Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)
	n (%)	n (%)
PT: Kolitis ischämisch	1 (0,2)	0 (0)
PT: Obstipation	0 (0)	1 (0,2)
PT: Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Übelkeit	1 (0,2)	1 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems		
SOC gesamt	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Anaphylaktische Reaktion	1 (0,2)	0 (0)
PT: Arzneimittelüberempfindlichkeit	0 (0)	1 (0,2)
PT: Sarkoidose	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
SOC gesamt	6 (1,1)	8 (1,5)
PT: Ageusie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Apoplektischer Insult	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Ataxie	0 (0)	1 (0,2)
PT: Hirninfarkt	0 (0)	1 (0,2)
PT: Ischämischer Schlaganfall	1 (0,2)	2 (0,4)
PT: Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Neuralgie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Periphere Neuropathie	0 (0)	1 (0,2)
PT: Periphere sensorische Neuropathie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Schwindelgefühl	1 (0,2)	0 (0)
PT: Vertebrobasilärer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,2)
PT: Zerebrale Sinusvenenthrombose	0 (0)	1 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
SOC gesamt	4 (0,8)	4 (0,8)
PT: Hypakusis	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Schallempfindungsschwerhörigkeit	0 (0)	1 (0,2)
PT: Taubheit	1 (0,2)	0 (0)
PT: Taubheit bilateral	1 (0,2)	0 (0)
PT: Tinnitus	1 (0,2)	2 (0,4)
SOC: Gefäßerkrankungen		
SOC gesamt	3 (0,6)	2 (0,4)
PT: Periphere Ischämie	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Tiefe Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0)

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)	Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)
	n (%)	n (%)
PT: Vaskulärer Schmerz	0 (0)	1 (0,2)
PT: Vaskulitis	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
SOC gesamt	1 (0,2)	0 (0)
PT: Neubildung der Lunge bösartig	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Herzerkrankungen		
SOC gesamt	10 (1,9)	2 (0,4)
PT: Akutes Koronarsyndrom	1 (0,2)	0 (0)
PT: Dysfunktion des Sinusknotens	1 (0,2)	0 (0)
PT: Herz- und Atemstillstand	1 (0,2)	0 (0)
PT: Herzinsuffizienz	2 (0,4)	0 (0)
PT: Herzstillstand	0 (0)	1 (0,2)
PT: Kardiopulmonales Versagen	1 (0,2)	0 (0)
PT: Myokardiale Ischämie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Myokardinfarkt	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Ventrikuläre Extrasystolen	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
SOC gesamt	9 (1,7)	4 (0,8)
PT: Ausschlag pustulös	1 (0,2)	0 (0)
PT: COVID-19	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Escherichia-Sepsis	0 (0)	1 (0,2)
PT: Harnwegsinfektion	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Perinephritischer Abszess	1 (0,2)	0 (0)
PT: Pyelonephritis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Sepsis	2 (0,4)	1 (0,2)
PT: Urosepsis	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen		
SOC gesamt	2 (0,4)	0 (0)
PT: Autoimmune Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
SOC gesamt	0 (0)	1 (0,2)
PT: Angst	0 (0)	1 (0,2)

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)	Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)
	n (%)	n (%)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
SOC gesamt	5 (0,9)	1 (0,2)
PT: Arthritis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Gelenkschwellung	1 (0,2)	0 (0)
PT: Muskuläre Schwäche	0 (0)	1 (0,2)
PT: Myalgie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Myositis	1 (0,2)	0 (0)
PT: Polyarthritis	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
SOC gesamt	7 (1,3)	0 (0)
PT: Alkoholunverträglichkeit	1 (0,2)	0 (0)
PT: Appetit vermindert	2 (0,4)	0 (0)
PT: Diabetes mellitus Typ 2	1 (0,2)	0 (0)
PT: Hypercreatininämie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Hypokaliämie	1 (0,2)	0 (0)
PT: Hypomagnesiämie	1 (0,2)	0 (0)
SOC: Untersuchungen		
SOC gesamt	17 (3,2)	17 (3,2)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,4)	3 (0,6)
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
PT: Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert	0 (0)	1 (0,2)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Blutharnstoff erhöht	0 (0)	2 (0,4)
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	0 (0)
PT: Gewicht erniedrigt	1 (0,2)	0 (0)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	7 (1,3)	4 (0,8)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,2)	2 (0,4)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,4)	3 (0,6)
PT: Renale Kreatininclearance vermindert	1 (0,2)	2 (0,4)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	3 (0,6)	0 (0)
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G		

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 20,9% der Patient:innen im Durvalumab-Arm und bei 15,2% der Patient:innen im Kontroll-Arm auf.

Die am häufigsten berichteten UE, die zu einem Therapieabbruch führten, waren im Durvalumab-Arm die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (2,6%), SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (1,3%), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (2,8%), SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (3,6%), SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1,9%), SOC Erkrankungen des Nervensystems (1,1%), SOC Herzerkrankungen (1,9%), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,7%), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (1,3%) und SOC Untersuchungen (3,2%).

4.3.1.3.1.5.6 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie

Tabelle 4-38 liefert einen Überblick zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie (GT, *Grouped Term*) und *Preferred Term* (PT).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Andere seltene/verschiedene	8 (1,5)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	NE [NE; NE]	1,01 [0,25; 4,21] 0,9888
PT: Perikarditis	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3122
PT: Polymyalgia rheumatica	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3539
PT: Sarkoidose	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,9591
PT: Vaskulitis	4 (0,8)	NE [NE; NE]	3 (0,6)	NE [NE; NE]	1,00 [0,19; 5,38] 0,9990
PT: Vitiligo	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,8014

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Dermatitis oder Hautausschlag	113 (21,3)	NE [NE; NE]	54 (10,3)	9,1 [6,9; 12,0]	1,33 [0,94; 1,91] 0,1071
PT: Ausschlag	67 (12,6)	NE [NE; NE]	30 (5,7)	9,1 [NE; NE]	1,53 [0,98; 2,45] 0,0657
PT: Ausschlag makulo- papulös	17 (3,2)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	10,6 [10,6; NE]	1,57 [0,62; 4,25] 0,3443
PT: Ausschlag mit Juckreiz	10 (1,9)	NE [NE; NE]	4 (0,8)	13,4 [NE; NE]	1,48 [0,43; 5,75] 0,5403
PT: Ausschlag papulös	5 (0,9)	NE [NE; NE]	3 (0,6)	7,1 [7,1; NE]	0,67 [0,09; 4,01] 0,6532
PT: Ausschlag pustulös	5 (0,9)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1,99 [0,19; 42,73] 0,5674
PT: Dermatitis	5 (0,9)	NE [NE; NE]	3 (0,6)	10,2 [NE; NE]	0,65 [0,09; 3,94] 0,6393
PT: Dermatitis bullös	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,44 [0,02; 12,48] 0,5775
PT: Ekzem	10 (1,9)	NE [NE; NE]	6 (1,1)	9,1 [NE; NE]	1,30 [0,45; 3,95] 0,6222
PT: Erythematöser Hautausschlag	4 (0,8)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3187
PT: Lichen planus	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3155
PT: Makulöser Ausschlag	0 (0)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <0,0001

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Pityriasis rosea	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3191
PT: Psoriasis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	10,8 [NE; NE]	0,01 [0,00; 0,12] <0,0001
GT: Durchfall oder Colitis	114 (21,5)	NE [NE; NE]	75 (14,3)	9,6 [8,3; NE]	1,14 [0,84; 1,56] 0,4019
PT: Diarrhoe	109 (20,6)	NE [NE; NE]	74 (14,1)	9,6 [8,3; NE]	1,11 [0,82; 1,52] 0,4977
PT: Enterokolitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
PT: Immunvermittelte Enterokolitis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3191
PT: Kolitis	5 (0,9)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	2,74 [0,35; 55,41] 0,3627
GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	2 (0,4)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,20 [0,01; 5,54] 0,2385
PT: Pankreatitis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,20 [0,01; 5,54] 0,2385
GT: Ereignisse der Nieren	6 (1,1)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	8,8 [NE; NE]	0,49 [0,03; 4,91] 0,5332
PT: Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,9299
PT: Nephritis	5 (0,9)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	8,8 [NE; NE]	0,47 [0,03; 4,84] 0,5228

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Hepatische Ereignisse	5 (0,9)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	3,68 [0,55; 71,90] 0,2108
PT: Akute Hepatitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3220
PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3422
PT: Autoimmune Hepatitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3192
PT: Hepatitis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,90 [0,06; 21,98] 0,9397
GT: Hyperthyreose Ereignisse	31 (5,8)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	12,8 [11,7; NE]	1,88 [0,87; 4,37] 0,1164
PT: Hyperthyroidismus	31 (5,8)	NE [NE; NE]	9 (1,7)	12,8 [11,7; NE]	1,88 [0,87; 4,37] 0,1164
GT: Hypophysitis	3 (0,6)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3201
PT: Hypophysitis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3201
PT: Hypopituitarismus	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Hypothyreose Ereignisse	62 (11,7)	NE [NE; NE]	12 (2,3)	8,7 [7,2; 10,2]	1,50 [0,76; 3,15] 0,2544
PT: Hypothyreose	61 (11,5)	NE [NE; NE]	11 (2,1)	8,7 [7,2; 10,2]	1,63 [0,81; 3,52] 0,1815

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Primäre Hypothyreose	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
PT: Zentrale Hypothyreose	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3155
GT: Myasthenia gravis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,4839
PT: Myasthenia gravis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,4839
GT: Myokarditis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3304
PT: Myokarditis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3304
GT: Myositis	3 (0,6)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1615
PT: Myositis	3 (0,6)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1615
GT: Nebenniereninsuffizienz	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
PT: Nebenniereninsuffizienz	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Pneumonitis	10 (1,9)	NE [NE; NE]	3 (0,6)	7,4 [6,5; NE]	0,51 [0,08; 3,14] 0,4542
PT: Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3220
PT: Pneumonitis	8 (1,5)	NE [NE; NE]	3 (0,6)	7,4 [6,5; NE]	0,25 [0,03; 1,90] 0,1758
GT: Thyroiditis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1599
PT: Thyroiditis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1599
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Durvalumab-Behandlung bei dem PT Psoriasis (HR [95%-KI]: 0,01 [0,00; 0,12]; $p < 0,0001$), sowie bei dem PT makulöser Ausschlag (HR [95%-KI]: NC; $p < 0,0001$). Das dazugehörige 95%-KI war nicht berechenbar, sodass sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt.

In den Abbildung 61 - Abbildung 62 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten UESI jeglichen Schweregrades dargestellt.

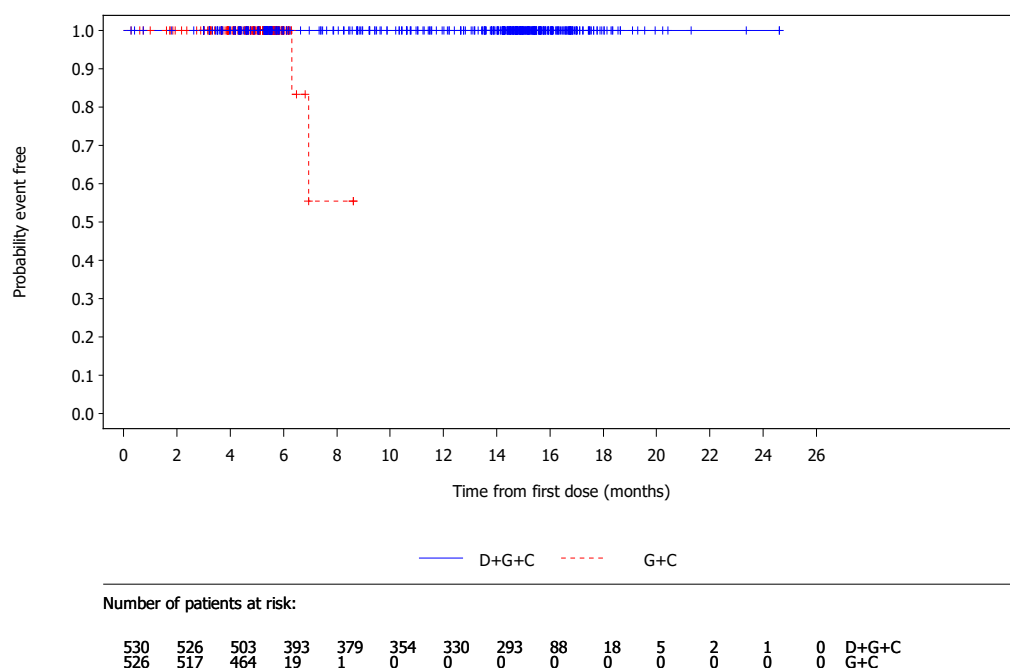


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach PT: Makulöser Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

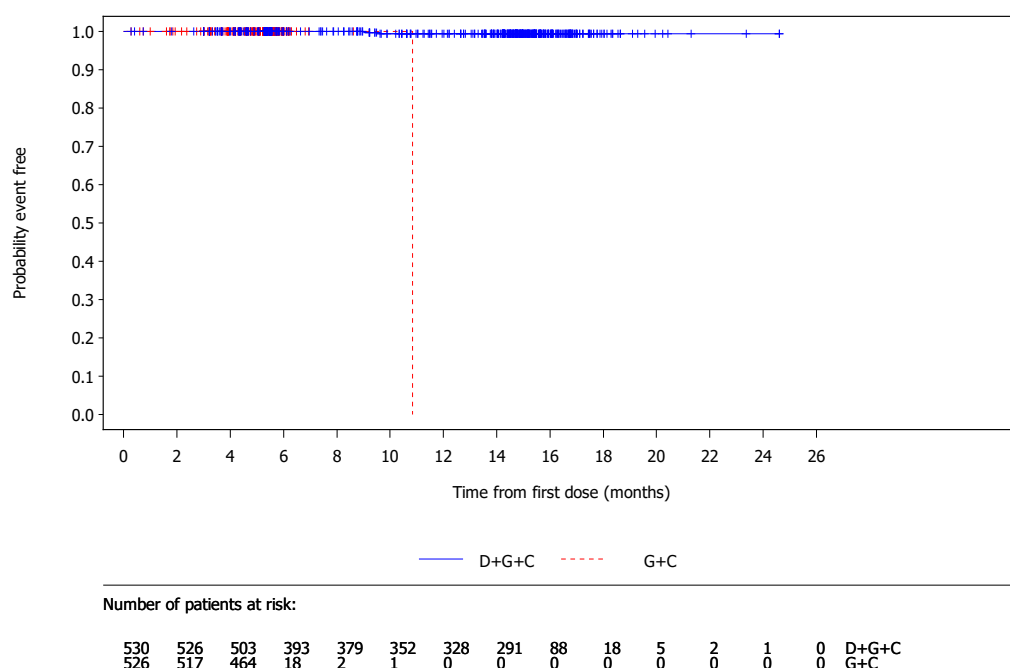


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: UESI nach PT: Psoriasis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-39 liefert einen Überblick zu schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie (GT) und *Preferred Term* (PT).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE von besonderem Interesse nach GT/PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Dermatitis oder Hautausschlag	4 (0,8)	NE [NE; NE]	3 (0,6)	NE [NE; NE]	1,33 [0,29; 6,73] 0,7111
PT: Ausschlag	2 (0,4)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1,99 [0,19; 42,76] 0,5670
PT: Ausschlag makulo- papulös	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,99 [0,04; 25,10] 0,9963
PT: Ausschlag mit Juckreiz	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3155
PT: Ekzem	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3201
GT: Durchfall oder Colitis	9 (1,7)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	NE [NE; NE]	3,35 [0,81; 22,47] 0,1094
PT: Diarrhoe	8 (1,5)	NE [NE; NE]	2 (0,4)	NE [NE; NE]	2,86 [0,66; 19,49] 0,1786
PT: Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3192
GT: Ereignisse der Nieren	2 (0,4)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 6,48] 0,3086
PT: Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,9299

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Nephritis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,00 [NC; 5,30] 0,2942
GT: Hepatische Ereignisse	4 (0,8)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0552
PT: Akute Hepatitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3220
PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3422
PT: Autoimmune Hepatitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3192
PT: Hepatitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3719
GT: Hypothyreose Ereignisse	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1693
PT: Hypothyreose	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1693
GT: Myasthenia gravis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,4839
PT: Myasthenia gravis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,4839
GT: Myositis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3308
PT: Myositis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3308

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Pneumonitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,98 [0,04; 24,78] 0,9892
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3220
PT: Pneumonitis	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3127
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

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

4.3.1.3.1.5.8 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-40 liefert einen Überblick zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse nach Kategorie (GT, *Grouped Term*) und *Preferred Term* (PT).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (GT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Andere seltene/verschiedene	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3539
PT: Polymyalgia rheumatica	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3539

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
GT: Dermatitis oder Hautausschlag	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,99 [0,04; 25,07] 0,9957
PT: Ausschlag	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3155
PT: Ekzem	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3191
GT: Durchfall oder Colitis	10 (1,9)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	4,73 [0,76; 90,69] 0,1172
PT: Diarrhoe	6 (1,1)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	2,82 [0,36; 57,00] 0,3477
PT: Enterokolitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
PT: Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3192
PT: Kolitis	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3378
GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0012
PT: Pankreatitis	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0012
GT: Ereignisse der Nieren	4 (0,8)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,90 [0,04; 22,61] 0,9427
PT: Immunvermittelte Nephritis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,9299

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Nephritis	3 (0,6)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,89 [0,04; 22,41] 0,9336
GT: Hepatische Ereignisse	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3220
PT: Akute Hepatitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3220
GT: Hyperthyreose Ereignisse	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3196
PT: Hyperthyroidismus	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3196
GT: Hypophysitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
PT: Hypopituitarismus	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
GT: Hypothyreose Ereignisse	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3192
PT: Hypothyreose	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3192
GT: Myositis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3308
PT: Myositis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3308
GT: Pneumonitis	3 (0,6)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1,97 [0,19; 42,38] 0,5723

NIAGARA Endpunkt	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab (N=530)		Gem + Cis // beob. Abwarten (N=526)		Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PT: Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] NC
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3220
PT: Pneumonitis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0,99 [0,04; 24,93] 0,9924
GT: Thyroiditis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3196
PT: Thyroiditis	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,3196
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G					

Für die Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Durvalumab für die GT Ereignisse der Bauchspeicheldrüse (HR [95%-KI]: NC; p=0,0012) und PT Pankreatitis (HR [95%-KI]: NC; p=0,0012). Die dazugehörigen 95%-KI waren nicht berechenbar.

In den Abbildung 63 - Abbildung 64 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten UESI jeglichen Schweregrades dargestellt.

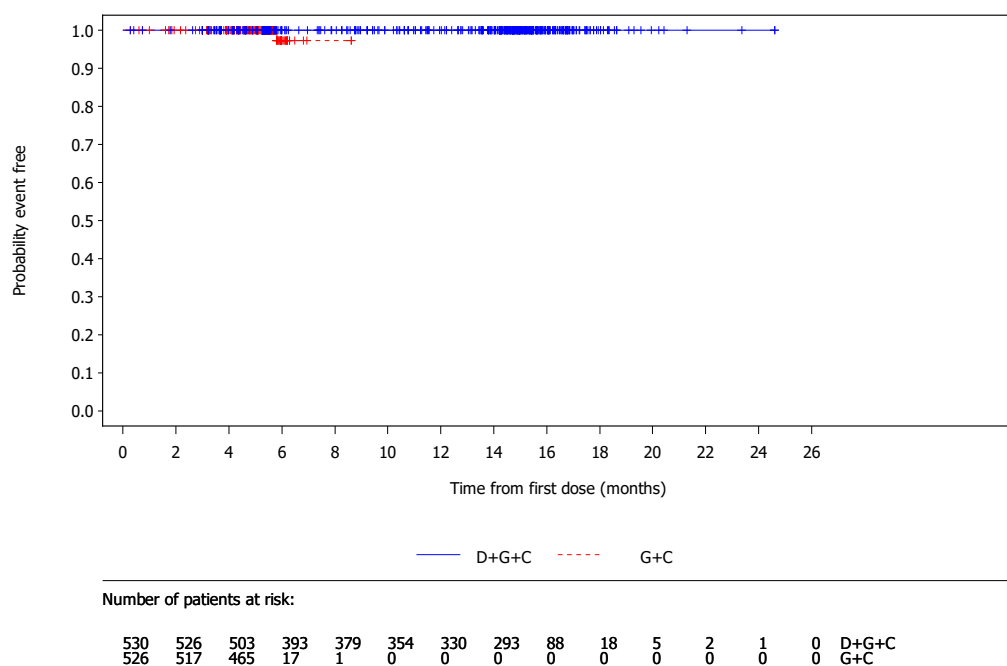


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

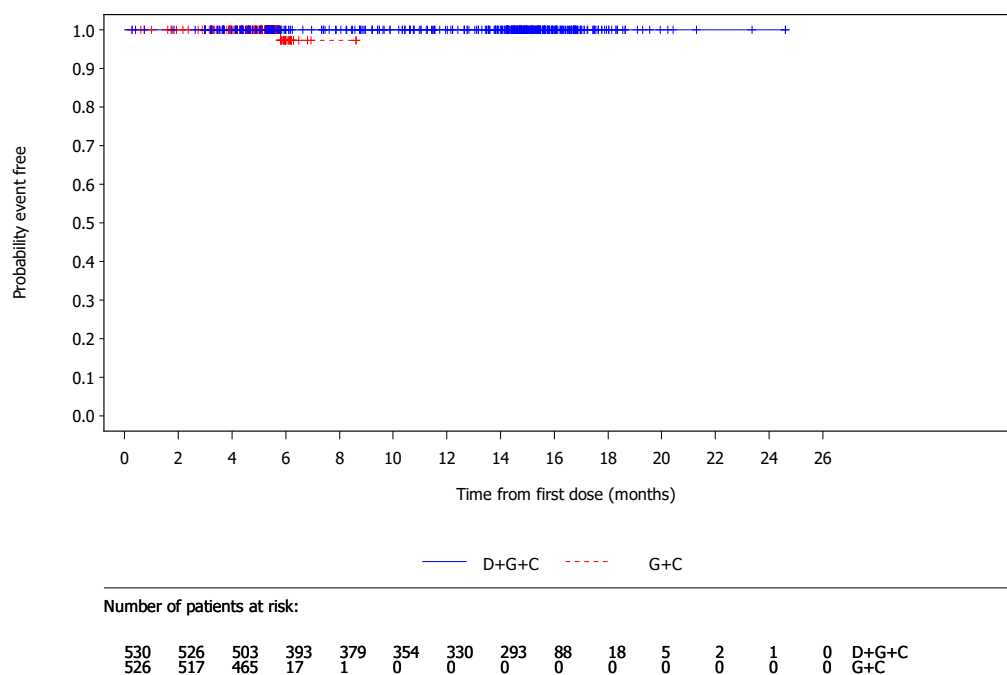


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Sicherheit: Schwerwiegende UESI nach PT: Pankreatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.¹⁸

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 Effektmotifikatoren 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.

¹⁸ 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 (16). 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 NIAGARA-Studie waren Subgruppenanalysen nur für die Endpunkte pCR und EFS präspezifiziert (14). Anstelle der durch die Verfo vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wurde aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern die im klinischen Studienprotokoll (*Clinical Study Protocol*, CSP) präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die präspezifizierte Subgruppe Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS wird für die zugrundeliegenden Analysen als Proxy für die Schwere der Erkrankung herangezogen.

Die Subgruppenanalysen der NIAGARA-Studie umfassen somit folgende Merkmale:

- Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS
- Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS
- Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ *Score*
- Altersgruppe bei Randomisierung
- Geschlecht
- Region
- Abstammung
- Tumor PD-L1 Expression nach TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) *Score*
- Tumor PD-L1 Expression nach TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) *Score*
- Histologie
- Lymphknotenstatus bei Randomisierung
- Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie

- Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn

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 Behandlung*Subgruppenmerkmal als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt. Alle Kaplan-Meier-Kurven werden ergänzend in Anhang 4-G berichtet.

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

Tabelle 4-41 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1- Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
Mortalität													
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●
Morbidität													
Ereignisfreies Überleben ^a	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●
Patientenberichtete Morbidität													
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGIC	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGIS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse													
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1- Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
Therapieabbruch aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI nach GT/PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3) nach GT/PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUESI nach GT/PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf einer modifizierten Analyse entsprechend der G-BA Anforderungen. In den statistischen Auswertungen im Anhang 4-G wird für eine klare Differenzierung der hier dargestellten Ergebnisse die Bezeichnung „modified EFS (mEFS)“ verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.													

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-42 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 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die NIAGARA-Studie

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
Mortalität													
Gesamtüberleben	0,5794	0,2384	0,1163	0,2567	0,7795	0,7829	0,1463	0,9278	0,8196	0,2332	0,2411	0,4017	0,1589
Morbidität													
Ereignisfreies Überleben ^a	0,7464	0,3216	0,3812	0,6218	0,7778	0,3842	0,2246	0,8693	0,9395	0,3206	0,1574	0,9993	0,5968
Patientenberichtete Morbidität													
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand	0,4456	0,9097	0,0731	0,0682	0,9045	0,9664	0,0124	0,9686	0,4495	0,7978	0,1032	0,8075	0,8719
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Fatigue	0,8395	0,2422	0,8510	0,7282	0,8577	0,1868	0,0777	0,6968	0,6485	0,7434	0,2564	0,2438	0,5912
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	0,4558	0,5689	0,8716	0,8174	0,6093	0,3080	0,1762	0,2179	0,3407	0,4595	0,4524	0,5927	0,8286
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schmerzen	0,5115	0,1088	0,0031	0,0518	0,3598	0,7169	0,0173	0,5654	0,9811	0,4419	0,1649	0,5069	0,4953
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	0,2861	0,1312	0,1512	0,8679	0,9384	0,8053	0,5641	0,7545	0,2369	0,3772	0,4756	0,6416	0,0834

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	0,5813	0,9234	0,4003	0,3332	0,8726	0,1724	0,8848	0,4476	0,4906	0,4667	0,3529	0,2975	0,7316
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	0,2780	0,4322	0,5835	0,5374	0,1663	0,7797	0,5094	0,9197	0,6477	0,6755	0,2746	0,9222	0,7868
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Verstopfung	0,4966	0,6528	0,6252	0,1322	0,7057	0,0811	0,8816	0,6100	0,5484	0,3587	0,6236	0,8006	0,3478
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Diarrhö	0,1973	0,6852	0,3445	0,2517	0,5012	0,1534	0,3026	0,2065	0,9804	0,5403	0,5925	0,9062	0,5594
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	0,2017	0,2658	0,3864	0,3327	0,2261	0,6794	0,5437	0,0854	0,5620	0,0610	0,9682	0,6860	0,1005
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EQ- 5D-5L Visuelle Analogskala	0,8691	0,3153	0,4020	0,1248	0,9092	0,2890	0,0928	0,8367	0,0889	0,9942	0,0045	0,1514	0,4525
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - PGIC	0,2718	0,9581	0,7384	0,2795	0,6931	0,6484	0,0017	0,2724	0,4551	0,3743	0,9618	0,3388	0,1273
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - PGIS	0,8933	0,0555	0,8701	0,4842	0,1601	0,5794	0,7929	0,6238	0,8428	0,0133	0,1365	0,2157	0,7301
Gesundheitsbezogene Lebensqualität													
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper	0,3389	0,1772	0,1444	0,1446	0,5654	0,3690	0,0143	0,8726	0,3212	0,2220	0,9928	0,2556	0,0620
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle	0,7470	0,0279	0,9042	0,8772	0,6408	0,1417	0,3036	0,7743	0,2019	0,9886	0,5229	0,0344	0,1423

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Kognition	0,1644	0,4799	0,6846	0,5850	0,0082	0,2639	0,1159	0,6937	0,8772	0,7315	0,8257	0,0809	0,5116
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität	0,5964	0,3494	0,3318	0,3171	0,1350	0,2886	0,2260	0,4969	0,7675	0,7201	0,3812	0,4247	0,5275
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial	0,7646	0,0225	0,3564	0,2564	0,6214	0,1912	0,3159	0,4956	0,6035	0,4606	0,6355	0,6188	0,6250
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse													
UE	0,8854	0,2010	0,6503	0,3462	0,6669	0,9333	0,6937	0,3554	0,2889	0,4931	0,5580	0,8676	0,1103
UE mit CTCAE Grad ≥ 3	0,6565	0,9843	0,9365	0,8693	0,0158	0,2672	0,6410	0,8560	0,8102	0,5171	0,7742	0,0676	0,8638
SUE	0,8875	0,9076	0,9313	0,7890	0,4511	0,6452	0,3561	0,6067	0,8025	0,2439	0,5515	0,6542	0,4879
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,9410	0,9341	0,0432	0,1707	0,0225	0,1063	0,5047	0,4576	0,5017	0,2315	0,6041	0,0440	0,0581
UESI	0,8754	0,6672	0,7176	0,2788	0,7805	0,9715	0,3657	0,0806	0,9541	0,1953	0,4414	0,2539	0,2551
UESI mit CTCAE Grad ≥ 3	0,6326	0,8399	0,5209	0,6636	0,3605	0,7964	0,4573	NC	NC	0,3039	0,1940	NC	0,6029
SUESI	0,6877	0,2615	0,7047	NC	0,6895	0,4695	NC	NC	NC	NC	0,9467	0,6684	0,0530
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT													
PT: Ödem peripher	0,3578	0,3283	0,4578	0,1873	0,7439	0,5848	0,9103	0,6397	0,4918	0,1684	0,6025	0,7385	0,3354
PT: Sehen verschwommen	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
PT: Dyspnoe	0,9179	0,4347	0,5780	0,4356	0,7804	0,6144	0,4277	NC	NC	0,2958	0,0310	0,6966	0,1334
SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0,2918	0,0644	0,3004	0,4845	0,1808	0,1556	0,2767	0,0657	0,1174	0,4348	0,5804	0,5211	0,7179
PT: Erythem	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,2086	NC
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,8137	0,7410	0,1261	0,6348	0,7257	0,3753	0,4694	0,5479	0,1491	0,5030	0,1105	0,7507	0,2013
PT: Chronische Nierenerkrankung	0,9996	NC	0,4647	0,9505	0,4607	0,6294	0,7531	0,9755	NC	0,3131	0,2648	0,6158	0,7113
PT: Hämaturie	0,5131	0,9295	0,2051	0,1323	0,6128	0,7962	0,1961	0,4745	NC	0,3770	0,4599	0,9176	0,6542
PT: Harninkontinenz	0,8633	0,4148	0,3510	0,1596	0,7580	0,2514	0,9087	0,9618	0,8820	0,0918	0,0855	0,9110	0,2170
PT: Hydronephrose	0,6805	0,4133	0,1407	0,1605	0,8846	0,2430	0,6329	0,8838	0,6107	0,4824	0,7947	0,5699	0,6826
PT: Nierenversagen	0,9292	0,8335	0,9488	0,9955	0,7870	0,8034	0,2821	NC	0,8648	0,0294	0,5668	0,7749	0,5970
PT: Neutropenie	0,9071	0,4400	0,4731	0,5761	0,9942	0,1286	0,9058	0,0255	0,7496	0,0447	0,5865	0,6875	0,5508
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	0,4313	0,4164	0,7078	0,8464	0,6637	0,7314	0,3191	0,8047	NC	0,6352	0,0604	0,8447	0,8357
PT: Embolie	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PT: COVID-19	0,6712	0,7423	0,6718	NC	0,1619	0,7447	0,6911	0,2152	0,9930	0,1981	0,5782	0,9507	0,7939
PT: Harnwegsinfektion	0,5640	0,5448	0,0796	0,0862	0,5696	0,1351	0,3267	0,5440	0,7764	0,0873	0,3008	0,5148	0,6937
PT: Infektion der oberen Atemwege	0,2070	0,5515	0,2055	0,7890	0,7399	0,3848	0,1216	NC	NC	0,7904	0,9244	0,1710	0,2366

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
<i>PT: Pyelonephritis</i>	0,6162	0,1964	0,7479	0,7835	0,8251	0,3590	0,0205	NC	0,9503	0,3833	0,5385	0,3355	0,8649
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,0880	0,8587	0,3005	0,1230	0,5887	0,5200	0,3015	0,7188	0,5505	0,6980	0,7274	0,0839	0,3822
<i>PT: Arthralgie</i>	0,0090	0,5315	0,9460	0,9409	0,4575	0,3997	0,7950	0,6772	0,5242	0,1694	0,2112	0,0653	0,8275
<i>PT: Flankenschmerz</i>	0,1153	0,6244	0,8243	0,7144	0,7035	0,4348	NC	NC	NC	NC	0,0785	NC	NC
<i>PT: Leistenschmerzen</i>	0,9854	0,4773	0,6153	NC	NC	NC	NC	0,6352	NC	NC	0,0015	0,6113	0,0110
<i>PT: Rückenschmerzen</i>	0,5908	0,8866	0,9963	0,9326	0,8466	0,8975	0,9157	0,2956	0,7450	0,9367	0,5576	0,0767	0,4846
<i>PT: Schmerz in einer Extremität</i>	0,6156	0,4417	0,0167	0,0188	0,0562	0,2552	0,2824	0,1932	0,1057	0,5617	0,4567	0,7457	0,3167
<i>PT: Diabetes mellitus</i>	0,0097	0,5918	NC	NC	NC	0,1114	NC	NC	NC	0,4825	NC	NC	0,6026
<i>PT: Hyponatriämie</i>	0,3499	0,8852	0,7286	0,4559	0,0520	0,0341	0,1974	0,7917	0,9802	0,6136	0,4025	0,7918	0,4084
<i>PT: Metabolische Azidose</i>	NC	NC	NC	0,8808	0,6840	NC	0,8293	NC	NC	0,5743	0,7620	0,9878	0,1633
<i>PT: Kreatinin im Blut erhöht</i>	0,4740	0,9345	0,3386	0,7768	0,5402	0,8595	0,6174	0,3432	0,0697	0,2445	0,2910	0,7638	0,7341
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,9081	0,2699	0,9388	0,8399	0,4286	0,0691	0,0782	0,5789	0,6228	0,0381	0,4388	0,5652	0,0489
SUE SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,3553	0,9760	0,3631	0,3734	0,7735	0,3447	0,6274	0,8006	NC	0,3627	0,8481	NC	0,7066
<i>SUE PT: Lungenembolie</i>	0,1249	NC	0,5358	0,0529	0,6184	0,3907	0,7179	NC	NC	0,1199	0,6030	0,8377	0,7259

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
SUE SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,7450	0,4323	0,3270	0,9047	0,8476	0,2100	0,3259	0,8276	0,7701	0,0505	0,1584	0,6440	0,3853
<i>SUE PT: Akute Nierenschädigung</i>	0,4956	0,3296	0,3650	0,9458	0,5328	0,0747	0,7800	NC	0,8532	0,7876	0,4273	0,9871	0,7387
<i>SUE PT: Hydronephrose</i>	0,4541	NC	0,5084	0,7449	0,5588	0,4955	0,8534	0,9853	NC	0,0604	0,6610	NC	0,4207
<i>SUE PT: Nierenversagen</i>	0,4755	NC	NC	0,2411	0,3724	0,0715	NC	NC	NC	0,1079	0,4328	0,4509	0,7877
SUE SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,0658	0,4938	0,6420	0,6090	0,0264	0,0327	0,8884	NC	NC	0,3629	0,3351	0,9361	0,5783
<i>SUE PT: Anämie</i>	NC	NC	0,7020	0,7258	0,5083	0,5574	0,5503	NC	NC	0,3008	0,9571	0,6351	0,4753
SUE SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4746	0,7739	0,4249	0,4941	0,5622	0,5470	0,7465	0,5605	0,6097	0,1370	0,3071	0,7878	0,0961
<i>SUE PT: Harnwegsinfektion</i>	0,7352	0,7414	0,4369	0,3675	0,8600	0,4044	0,8540	0,9619	0,9313	0,4189	0,5146	0,0713	0,7640
<i>SUE PT: Pyelonephritis</i>	0,6228	0,4813	0,7245	0,8975	0,3272	0,9845	0,0816	NC	0,9753	0,1050	0,2599	0,2277	0,9793
G≥3 SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,8827	0,4877	0,3934	0,5484	0,3795	0,9187	0,0559	0,8933	0,3213	0,9346	0,5782	0,6997	0,4533
G≥3 SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,6667	0,5035	0,2376	0,6635	0,8354	0,1379	0,2949	0,6635	0,7439	0,0321	0,2061	0,7701	0,3668
<i>G≥3 PT: Akute Nierenschädigung</i>	0,2375	0,5126	0,0814	0,9754	0,6740	0,0890	0,6702	NC	0,8067	0,3157	0,2727	0,5008	0,8769
<i>G≥3 PT: Nierenversagen</i>	0,4095	NC	0,4998	0,2093	0,9929	0,3769	0,8940	NC	NC	0,2771	0,2751	0,3598	0,2549
G≥3 SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,3369	0,7482	0,1810	0,5271	0,5261	0,1932	0,3968	0,2363	0,6533	0,0950	0,3727	0,8384	0,9970

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
<i>G_{≥3} PT: Anämie</i>	0,5152	0,6321	0,3621	0,5600	0,2853	0,4191	0,2136	0,6868	0,2161	0,4127	0,2811	0,8231	0,7532
<i>G_{≥3} SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	0,4388	0,8168	0,1996	0,2089	0,5241	0,5264	0,3881	0,5191	0,4176	0,8358	0,6453	0,7429	0,1705
<i>G_{≥3} PT: Harnwegsinfektion</i>	0,9784	0,9607	0,4826	0,3280	0,8229	0,2997	0,7516	0,9168	0,8724	0,9030	0,5439	0,0536	0,6370
<i>G_{≥3} PT: Pyelonephritis</i>	0,6776	0,5924	0,8231	0,9502	0,4275	0,9468	0,0397	NC	NC	0,3568	0,5859	0,4969	0,9497
UESI GT: Andere seltene/verschiedene	NC	NC	NC	NC	NC	0,5618	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Perikarditis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Polymyalgia rheumatica</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Sarkoidose</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Vaskulitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Vitiligo</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Dermatitis oder Hautausschlag	0,7740	0,8107	0,8187	0,9596	0,3518	0,3765	0,8790	0,2779	0,5171	0,5452	0,4789	0,7584	0,0523
<i>UESI PT: Ausschlag</i>	0,1349	0,4660	0,2169	0,6552	0,2457	0,6158	0,9349	0,2041	NC	0,8489	0,5472	0,6387	0,0370
<i>UESI PT: Ausschlag makulo-papulös</i>	0,5850	NC	0,8023	0,3331	0,3968	0,6079	0,4601	0,3581	NC	0,2112	0,7322	NC	0,5337
<i>UESI PT: Ausschlag mit Juckreiz</i>	NC	0,8326	NC	NC	NC	0,8931	0,1524	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Ausschlag papulös</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
<i>UESI PT: Ausschlag pustulös</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Dermatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Dermatitis bullös</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Ekzem</i>	0,3783	NC	0,3997	0,2685	0,4428	0,7430	NC	NC	NC	0,5705	0,8849	0,5342	0,8775
<i>UESI PT: Erythematöser Hautausschlag</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Lichen planus</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Makulöser Ausschlag</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Pityriasis rosea</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Psoriasis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Durchfall oder Colitis	0,9513	0,6095	0,5714	0,1459	0,8457	0,8626	0,9304	0,6181	0,5035	0,1151	0,9950	0,8687	0,4878
<i>UESI PT: Diarrhoe</i>	0,8831	0,5700	0,5884	0,1944	0,8360	0,8110	0,8552	0,9837	0,4699	0,1548	0,9508	0,9502	0,2938
<i>UESI PT: Enterokolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Immunvermittelte Enterokolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Kolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
<i>UESI PT: Pankreatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Ereignisse der Nieren	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Immunvermittelte Nephritis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Nephritis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Hepatische Ereignisse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Akute Hepatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Autoimmune Hepatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Hepatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Hyperthyreose Ereignisse	0,1194	0,8731	0,2350	0,4548	0,8150	0,6666	0,3002	0,2282	NC	0,0630	0,7702	0,6930	0,4261
<i>UESI PT: Hyperthyroidismus</i>	0,1194	0,8731	0,2350	0,4548	0,8150	0,6666	0,3002	0,2282	NC	0,0630	0,7702	0,6930	0,4261
UESI GT: Hypophysitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Hypophysitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Hypopituitarismus</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Hypothyreose Ereignisse	0,5136	0,1833	0,7882	0,5707	0,4359	0,6559	0,5249	0,5082	NC	0,4010	0,4021	0,1741	0,9332

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette- Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
<i>UESI PT: Hypothyreose</i>	0,6763	0,2180	0,7281	0,7312	0,3557	0,8366	0,5805	0,9132	NC	0,6250	0,5116	0,1433	0,9590
<i>UESI PT: Primäre Hypothyreose</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Zentrale Hypothyreose</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Myasthenia gravis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Myasthenia gravis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Myokarditis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Myokarditis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Myositis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Myositis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Nebenniereninsuffizienz	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Nebenniereninsuffizienz</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI GT: Pneumonitis	NC	0,3601	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Immunvermittelte Lungenerkrankung</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Interstitielle Lungenerkrankung</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
UESI GT: Thyroiditis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI PT: Thyroiditis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Dermatitis oder Hautausschlag	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Ausschlag</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Ausschlag makulo-papulös</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Ausschlag mit Juckreiz</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Ekzem</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Durchfall oder Colitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Diarrhoe</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Immunvermittelte Enterokolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Ereignisse der Nieren	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Immunvermittelte Nephritis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Nephritis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Hepatische Ereignisse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
<i>UESI G≥3 PT: Akute Hepatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Arzneimittelbedingter Leberschaden</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Autoimmune Hepatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Hepatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Hypothyreose Ereignisse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Hypothyreose</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Myasthenia gravis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Myasthenia gravis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Myositis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Myositis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UESI G≥3 GT: Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Interstitielle Lungenerkrankung</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>UESI G≥3 PT: Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Andere seltene/verschiedene	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Polymyalgia rheumatica</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
SUESI GT: Dermatitis oder Hautausschlag	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Ausschlag</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Ekzem</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Durchfall oder Colitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Diarrhoe</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Enterokolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Immunvermittelte Enterokolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Kolitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Pankreatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Ereignisse der Nieren	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Immunvermittelte Nephritis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Nephritis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Hepatische Ereignisse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Akute Hepatitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
SUESI GT: Hyperthyreose Ereignisse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Hyperthyroidismus</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Hypophysitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Hypopituitarismus</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Hypothyreose Ereignisse	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Hypothyreose</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Myositis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Myositis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Pneumonitis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Immunvermittelte Lungenerkrankung</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Interstitielle Lungenerkrankung</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUESI GT: Thyroiditis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SUESI PT: Thyroiditis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt NIAGARA-Studie	Altersgruppe bei Randomisierung	Geschlecht	Region	Abstammung	Tumor PD-L1 Expression nach TC25 Score	Tumor PD-L1 Expression nach TC1 Score	Histologie	Lymphknotenstatus bei Randomisierung	Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie	Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn	Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS	Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS	Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) a: Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf einer modifizierten Analyse entsprechend der G-BA Anforderungen. In den statistischen Auswertungen im Anhang 4-G wird für eine klare Differenzierung der hier dargestellten Ergebnisse die Bezeichnung „modified EFS (mEFS)“ verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G													

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 Altersgruppe bei Randomisierung

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Subgruppe Altersgruppe bei Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumabvs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE nach PT: Arthralgie – Interaktions-p-Wert: 0,0090							
<65 Jahre	258	35 (13,6)	NE [NE; NE]	238	11 (4,6)	10,7 [7,0; NE]	1,11 [0,54; 2,43] 0,7746
≥65 Jahre	272	20 (7,4)	NE [NE; NE]	288	24 (8,3)	9,4 [8,6; 13,2]	0,35 [0,18; 0,67] 0,0015
UE nach PT: Diabetes mellitus – Interaktions-p-Wert: 0,0097							
<65 Jahre	258	4 (1,6)	NE [NE; NE]	238	1 (0,4)	NE [NE; NE]	1,51 [0,15; 32,77] 0,7309
≥65 Jahre	272	1 (0,4)	NE [NE; NE]	288	9 (3,1)	9,4 [9,4; NE]	0,05 [0,00; 0,33] 0,0006
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Altersgruppe bei Randomisierung nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Altersgruppe bei Randomisierung ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Geschlecht

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Subgruppe Geschlecht je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle – Interaktions-p-Wert: 0,0279							
Männlich	437	287 (65,7)	1,8 [1,8; 1,9]	433	277 (64,0)	1,8 [1,8; 1,9]	0,96 [0,81; 1,13] 0,6299
Weiblich	96	69 (71,9)	1,0 [1,0; 1,8]	97	60 (61,9)	1,8 [1,0; 1,9]	1,48 [1,04; 2,09] 0,0273
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Sozial – Interaktions-p-Wert: 0,0225							
Männlich	437	255 (58,4)	2,0 [1,8; 2,8]	433	253 (58,4)	2,0 [1,8; 2,8]	0,92 [0,77; 1,10] 0,3608
Weiblich	96	67 (69,8)	1,8 [1,0; 1,9]	97	60 (61,9)	1,8 [1,8; 2,7]	1,45 [1,02; 2,06] 0,0360
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Geschlecht nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Region

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Subgruppe Region je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schmerzen – Interaktions-p-Wert: 0,0031							
Europa	265	126 (47,5)	3,6 [2,7; 3,8]	287	160 (55,7)	1,8 [1,8; 2,7]	0,70 [0,55; 0,88] 0,0024
Nordamerika und Australien und Südamerika	117	72 (61,5)	2,8 [1,9; 3,7]	100	50 (50,0)	3,6 [1,9; 5,5]	1,31 [0,92; 1,89] 0,1386
Asien	151	111 (73,5)	3,6 [2,7; 3,7]	143	100 (69,9)	3,7 [2,8; 3,8]	1,14 [0,87; 1,50] 0,3436
Therapieabbruch aufgrund von UE – Interaktions-p-Wert: 0,0432							
Europa	264	53 (20,1)	NE [NE; NE]	284	54 (19,0)	NE [NE; NE]	0,79 [0,53; 1,17] 0,2332
Nordamerika und Australien und Südamerika	117	26 (22,2)	NE [NE; NE]	100	14 (14,0)	NE [NE; NE]	1,27 [0,67; 2,51] 0,4764
Asien	149	32 (21,5)	22,3 [NE; NE]	142	12 (8,5)	NE [NE; NE]	1,97 [1,03; 4,01] 0,0388
UE nach PT: Schmerz in einer Extremität – Interaktions-p-Wert: 0,0167							
Europa	264	11 (4,2)	NE [NE; NE]	284	12 (4,2)	10,4 [8,4; NE]	0,45 [0,18; 1,11] 0,0818
Nordamerika und Australien und Südamerika	117	7 (6,0)	NE [NE; NE]	100	14 (14,0)	6,8 [NE; NE]	0,19 [0,07; 0,48] 0,0005
Asien	149	9 (6,0)	NE [NE; NE]	142	2 (1,4)	7,3 [NE; NE]	1,92 [0,46; 13,00] 0,3908
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Region nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Region ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Abstammung

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Subgruppe Abstammung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE nach PT: Schmerz in einer Extremität – Interaktions-p-Wert: 0,0188							
Weiß	353	16 (4,5)	NE [NE; NE]	355	24 (6,8)	10,4 [6,8; NE]	0,31 [0,15; 0,64] 0,0012
Nicht-weiß	163	11 (6,7)	NE [NE; NE]	149	3 (2,0)	7,3 [6,2; NE]	1,52 [0,44; 6,98] 0,5249
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnte für das Subgruppenmerkmal Abstammung ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Abstammung ausgegangen.

4.3.1.3.2.5 Tumor PD-L1 Expression nach TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) Score

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Subgruppe Tumor PD-L1 Expression nach TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) Score je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Kognition – Interaktions-p-Wert: 0,0082							
TC $\geq$ 25%	152	97 (63,8)	1,8 [1,1; 2,0]	153	73 (47,7)	2,7 [1,8; 5,1]	1,68 [1,24; 2,28] 0,0008
TC < 25%	381	223 (58,5)	2,7 [1,9; 2,9]	377	207 (54,9)	2,7 [1,9; 2,9]	1,04 [0,86; 1,25] 0,7012
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad $\geq$3) – Interaktions-p-Wert: 0,0158							
TC $\geq$ 25%	152	118 (77,6)	2,7 [2,1; 3,5]	151	100 (66,2)	3,5 [2,0; 5,0]	1,11 [0,85; 1,45] 0,4461
TC < 25%	378	262 (69,3)	3,6 [3,1; 4,1]	375	265 (70,7)	2,6 [2,2; 3,4]	0,75 [0,63; 0,90] 0,0014
Therapieabbruch aufgrund von UE – Interaktions-p-Wert: 0,0225							
TC $\geq$ 25%	152	23 (15,1)	22,3 [NE; NE]	151	28 (18,5)	NE [NE; NE]	0,61 [0,35; 1,07] 0,0830
TC < 25%	378	88 (23,3)	NE [NE; NE]	375	52 (13,9)	NE [NE; NE]	1,30 [0,91; 1,86] 0,1516
SUE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Interaktions-p-Wert: 0,0264							
TC $\geq$ 25%	152	1 (0,7)	NE [NE; NE]	151	11 (7,3)	6,8 [NE; NE]	0,08 [0,00; 0,42] 0,0010
TC < 25%	378	14 (3,7)	NE [NE; NE]	375	21 (5,6)	NE [NE; NE]	0,61 [0,30; 1,19] 0,1477
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Tumor PD-L1 Expression nach TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) *Score* gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Tumor PD-L1 Expression nach TC25 (TC $\geq$ 25% vs. TC<25%) *Score* ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Tumor PD-L1 Expression nach TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) *Score*

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Subgruppe Tumor PD-L1 Expression nach TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) *Score* je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE nach PT: Hyponatriämie – Interaktions-p-Wert: 0,0341							
TC $\geq$ 1%	289	17 (5,9)	NE [NE; NE]	278	12 (4,3)	10,3 [6,9; NE]	0,75 [0,33; 1,72] 0,4910
TC < 1%	241	4 (1,7)	NE [NE; NE]	248	12 (4,8)	7,1 [6,7; NE]	0,19 [0,05; 0,56] 0,0023
SUE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Interaktions-p-Wert: 0,0327							
TC $\geq$ 1%	289	3 (1,0)	NE [NE; NE]	278	16 (5,8)	6,8 [6,8; NE]	0,16 [0,04; 0,49] 0,0007
TC < 1%	241	12 (5,0)	NE [NE; NE]	248	16 (6,5)	NE [NE; NE]	0,71 [0,32; 1,50] 0,3712
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Tumor PD-L1 Expression nach TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) *Score* gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Tumor PD-L1 Expression nach TC1 (TC $\geq$ 1% vs. TC<1%) *Score* ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Histologie

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Subgruppe Histologie je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand – Interaktions-p-Wert: 0,0124							
Transitionalzell- karzinom	457	287 (62,8)	1,8 [1,4; 1,9]	441	255 (57,8)	1,8 [1,8; 1,9]	1,10 [0,93; 1,31] 0,2461
Transitionalzell- karzinom – andere	76	39 (51,3)	1,9 [1,8; 2,9]	89	57 (64,0)	1,1 [1,0; 1,9]	0,63 [0,42; 0,95] 0,0260
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Schmerzen – Interaktions-p-Wert: 0,0173							
Transitionalzell- karzinom	457	271 (59,3)	2,8 [2,7; 3,6]	441	262 (59,4)	2,8 [1,9; 3,7]	1,02 [0,86; 1,21] 0,8357
Transitionalzell- karzinom – andere	76	38 (50,0)	3,6 [2,8; 6,9]	89	48 (53,9)	2,0 [1,1; 2,9]	0,58 [0,38; 0,89] 0,0131
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - PGIC – Interaktions-p-Wert: 0,0017							
Transitionalzell- karzinom	457	206 (45,1)	4,7 [3,6; 6,2]	441	204 (46,3)	4,5 [3,2; 5,3]	0,92 [0,76; 1,12] 0,4035
Transitionalzell- karzinom – andere	76	21 (27,6)	51,4 [5,7; NE]	89	42 (47,2)	2,9 [1,8; 5,6]	0,39 [0,22; 0,64] 0,0002
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Körper – Interaktions-p-Wert: 0,0143							
Transitionalzell- karzinom	457	303 (66,3)	2,0 [1,8; 2,7]	441	278 (63,0)	1,9 [1,8; 2,8]	1,02 [0,87; 1,20] 0,8198
Transitionalzell- karzinom – andere	76	43 (56,6)	2,8 [1,9; 4,6]	89	61 (68,5)	1,8 [1,0; 2,7]	0,60 [0,41; 0,89] 0,0104

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE nach PT: Pyelonephritis – Interaktions-p-Wert: 0,0205							
Transitionalzell- karzinom	455	28 (6,2)	NE [NE; NE]	437	24 (5,5)	7,8 [6,6; NE]	0,33 [0,17; 0,66] 0,0015
Transitionalzell- karzinom – andere	75	1 (1,3)	NE [NE; NE]	89	8 (9,0)	6,2 [6,2; NE]	0,04 [0,00; 0,24] 0,0001
Schwere UE nach PT: Pyelonephritis – Interaktions-p-Wert: 0,0397							
Transitionalzell- karzinom	455	21 (4,6)	NE [NE; NE]	437	15 (3,4)	10,5 [6,3; NE]	0,40 [0,17; 0,91] 0,0282
Transitionalzell- karzinom – andere	75	1 (1,3)	NE [NE; NE]	89	6 (6,7)	6,2 [NE; NE]	0,06 [0,00; 0,35] 0,0012
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Histologie gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Histologie ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Lymphknotenstatus bei Randomisierung

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Subgruppe Lymphknotenstatus bei Randomisierung je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE nach PT: Neutropenie – Interaktions-p-Wert: 0,0255							
N0	502	134 (26,7)	NE [NE; NE]	496	153 (30,8)	NE [NE; NE]	0,82 [0,65; 1,04] 0,0984
N1	28	3 (10,7)	NE [NE; NE]	30	12 (40,0)	NE [NE; NE]	0,22 [0,05; 0,69] 0,0080
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnte für das Subgruppenmerkmal Lymphknotenstatus bei Randomisierung ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Lymphknotenstatus bei Randomisierung ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie

Für die Subgruppenanalyse zur vorherigen Bacillus Calmette-Guérin-Therapie zeigten sich keine statistisch signifikanten Analysen.

4.3.1.3.2.10 Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppe Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn entfernt je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - PGIS – Interaktions-p-Wert: 0,0133							
Ja	353	106 (30,0)	6,1 [4,6; 8,5]	316	107 (33,9)	4,9 [3,6; 7,5]	0,79 [0,60; 1,03] 0,0827
Nein	173	72 (41,6)	3,6 [2,0; 5,0]	210	76 (36,2)	4,6 [2,9; 10,5]	1,34 [0,97; 1,85] 0,0757
UE nach PT: Nierenversagen – Interaktions-p-Wert: 0,0294							
Ja	353	7 (2,0)	NE [NE; NE]	314	17 (5,4)	7,7 [7,0; 8,8]	0,09 [0,03; 0,25] <0,0001
Nein	170	11 (6,5)	NE [NE; NE]	208	9 (4,3)	11,7 [NE; NE]	0,35 [0,12; 1,03] 0,0562
UE nach PT: Neutropenie – Interaktions-p-Wert: 0,0447							
Ja	353	89 (25,2)	NE [NE; NE]	314	110 (35,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,50; 0,87] 0,0033
Nein	170	48 (28,2)	NE [NE; NE]	208	54 (26,0)	NE [NE; NE]	1,08 [0,73; 1,59] 0,7080
UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Interaktions-p-Wert: 0,0381							
Ja	353	112 (31,7)	NE [NE; NE]	314	68 (21,7)	9,6 [6,7; 14,5]	0,96 [0,70; 1,32] 0,8118
Nein	170	50 (29,4)	NE [NE; NE]	208	67 (32,2)	6,8 [6,4; 9,5]	0,58 [0,40; 0,85] 0,0052

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Schwere UE nach SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege – Interaktions-p-Wert: 0,0321							
Ja	353	34 (9,6)	NE [NE; NE]	314	40 (12,7)	7,5 [6,8; 9,1]	0,27 [0,16; 0,46] <0,0001
Nein	170	29 (17,1)	NE [NE; NE]	208	20 (9,6)	9,4 [NE; NE]	0,60 [0,32; 1,14] 0,1189
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn ausgegangen.

4.3.1.3.2.11 Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppe Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EQ-5D-5L Visuelle Analogskala Interaktions-p-Wert: 0,0045							
T2N0	215	125 (58,1)	2,8 [2,0; 3,7]	213	95 (44,6)	3,6 [2,7; 4,5]	1,29 [0,99; 1,69] 0,0617
> T2N0	318	131 (41,2)	4,5 [3,6; 4,8]	317	144 (45,4)	2,8 [1,9; 3,7]	0,77 [0,61; 0,97] 0,0293
UE nach PT: Dyspnoe – Interaktions-p-Wert: 0,0310							
T2N0	214	19 (8,9)	NE [NE; NE]	212	13 (6,1)	7,7 [6,1; NE]	1,01 [0,49; 2,13] 0,9861
> T2N0	316	32 (10,1)	NE [NE; NE]	314	7 (2,2)	12,8 [NE; NE]	3,21 [1,47; 8,04] 0,0026
UE nach PT: Leistschmerzen – Interaktions-p-Wert: 0,0015							
T2N0	214	5 (2,3)	NE [NE; NE]	212	1 (0,5)	NE [NE; NE]	1,25 [0,14; 26,96] 0,8539
> T2N0	316	1 (0,3)	NE [NE; NE]	314	10 (3,2)	7,6 [7,6; NE]	0,02 [0,00; 0,17] <0,0001
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS ausgegangen.

4.3.1.3.2.12 Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppe Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Rolle – Interaktions-p-Wert: 0,0344							
ausreichende Nierenfunktion	432	291 (67,4)	1,4 [1,0; 1,8]	430	269 (62,6)	1,8 [1,8; 1,8]	1,13 [0,96; 1,34] 0,1448
grenzwertige Nierenfunktion	101	65 (64,4)	2,8 [1,9; 3,7]	100	68 (68,0)	1,8 [1,8; 2,0]	0,75 [0,53; 1,06] 0,1004
Therapieabbruch aufgrund von UE – Interaktions-p-Wert: 0,0440							
ausreichende Nierenfunktion	430	89 (20,7)	22,3 [22,3; NE]	428	55 (12,9)	NE [NE; NE]	1,24 [0,88; 1,77] 0,2185
grenzwertige Nierenfunktion	100	22 (22,0)	NE [NE; NE]	98	25 (25,5)	NE [NE; NE]	0,63 [0,35; 1,12] 0,1173
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Nierenfunktion zu Baseline nach IVRS ausgegangen.

4.3.1.3.2.13 Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via TC25/ICP+ Score

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppe Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via des TC25/ICP+ Score je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff

NIAGARA Endpunkt Subgruppe	Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab			Gem + Cis // beob. Abwarten			Durvalumab + Gem + Cis // Durvalumab vs. Gem + Cis // beob. Abwarten
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE nach PT: Leistenschmerzen – Interaktions-p-Wert: 0,0110							
hoch	386	2 (0,5)	NE [NE; NE]	386	10 (2,6)	11,4 [7,6; NE]	0,05 [0,01; 0,25] <0,0001
niedrig/negativ	144	4 (2,8)	NE [NE; NE]	140	1 (0,7)	NE [NE; NE]	1,00 [0,10; 22,05] 0,9984
UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen – Interaktions-p-Wert: 0,0489							
hoch	386	111 (28,8)	NE [NE; NE]	386	103 (26,7)	8,7 [6,7; 9,6]	0,67 [0,51; 0,90] 0,0067
niedrig/negativ	144	52 (36,1)	NE [NE; NE]	140	32 (22,9)	11,7 [11,7; NE]	1,13 [0,72; 1,78] 0,6041
UESI nach PT: Ausschlag – Interaktions-p-Wert: 0,0370							
hoch	386	40 (10,4)	NE [NE; NE]	386	24 (6,2)	9,1 [NE; NE]	1,13 [0,67; 1,94] 0,6581
niedrig/negativ	144	27 (18,8)	NE [NE; NE]	140	6 (4,3)	NE [NE; NE]	3,16 [1,38; 8,56] 0,0054
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Anhang 4-G.							

Es konnten für das Subgruppenmerkmal Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via des TC25/ICP+ Score gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal Tumor PD-L1-Expressionsstatus nach IVRS via des TC25/ICP+ Score ausgegangen.

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).

Tabelle 4-55: Quellen zur NIAGARA-Studie

Studiendokumente	CSP (13) SAP (14) CSR (12) Zusatzauswertungen
Publikationen	(11)
Registereinträge	(38, 39)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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.

4.3.2.2.2 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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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.

4.3.2.3.3.2 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.

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.

Studienqualität

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene NIAGARA-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab in Monotherapie gegenüber Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließendem beobachtenden Abwarten verglichen wird.

Diese gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)* durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial, RCT*) der Phase III entspricht 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 Studie war gegenüber dem Sponsor verblindet, dieser hatte keinen Zugang zu den Gesamtzusammenfassungen nach Behandlungsarm. Weiterhin erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns für die Endpunkte der Dimension Morbidität die Beurteilung basierend auf einem zentralen verblindeten unabhängigen Komitee (*Blinded Independent Central Review, BICR*). Eine randomisierte Zuordnung zu den Studienarmen erfolgte mittels *Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS)*. Ein Cross-over zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen und die Studienqualität als hoch anzusehen.

Validität der Endpunkte

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist patientenrelevant und kann verlässlich und objektiv erhoben werden. Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) basiert auf dem dualen Endpunkt Ereignisfreies Überleben (*Event-Free Survival, EFS*) und wurde für die vorliegenden Daten im Dossier entsprechend den G-BA-Anforderungen modifiziert durchgeführt und dargestellt. Der Endpunkt wurde hier operationalisiert als die Zeit bis i) zum erneuten Auftreten der Erkrankung nach radikaler Zystektomie, oder ii) bei Patient:innen, die keine radikale Zystektomie erhalten konnten oder iii) diese ablehnten, als die Zeit bis zum Datum, zu dem eine Operation bei den Patient:innen hätte stattfinden sollen, oder iv) bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte verblindet per BICR oder zentralem pathologischem Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich war. Die Endpunkte patientenberichtete Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L VAS sowie PGIS

und PGIC 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 dem Abschnitt 4.2.5.2 sowie den jeweiligen Endpunktabschnitten beschrieben. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig anzusehen sind. Für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende UE und schwere UE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE Grad ≥ 3) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der NIAGARA-Studie nicht vor. Das *Intention to treat* (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte wird jeweils der aktuelle Datenschnitt präsentiert. Die Ergebnisse der NIAGARA-Studie sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für alle dargestellten Endpunkte als niedrig zu bewerten. Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, generell kritisch zu beurteilen ist und für die NIAGARA-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vorlagen, wurden die Subgruppenergebnisse für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Die NIAGARA-Studie ist aufgrund der hohen Studienqualität und dem niedrigen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte bei Vorliegen statistisch signifikanter Effekte dazu geeignet, einen **Hinweis auf einen Zusatznutzen** für diese Endpunkte abzuleiten. 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.

Weltweit stellt das Harnblasenkarzinom die neunt-häufigste (42), in Deutschland mit 17.130 Neuerkrankungen im Jahr 2020 (davon 12.500 Männer und 4.630 Frauen, (41)) sogar die fünft-häufigste Tumorerkrankung dar (43). Der Therapiestandard für die Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC) bei Cisplatin-fähigen Patient:innen besteht in neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) gefolgt von einer radikalen Zystektomie mit beidseitiger Lymphadenektomie (18, 44-47). Trotz dieser kurativ-intendierten Operation bleibt die Prognose im muskelinvasiven Stadium ungünstig. So erleiden auch bei leitliniengerechter Therapie zwischen 39% und 48% aller Patient:innen innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv (48). Entsprechend verstarben trotz dieses potenziell heilenden Therapieansatzes im Jahr 2021 in Deutschland 3.891 Männer und 1.852 Frauen an den Folgen der Erkrankung (41). Diese Daten verdeutlichen, dass trotz Standard-NAC ein erheblicher Anteil der Patient:innen mit okkulten Lymphknotenmetastasen oder minimaler Resterkrankung verbleibt, was den Bedarf an optimierten Therapieansätzen unterstreicht, die komplementär zur radikalen Zystektomie eingesetzt werden und die deren Ergebnisse verbessern können. Die radikale Zystektomie geht ferner mit einer hohen operativen Morbidität und erheblichen Einschränkungen in der

Lebensqualität und im Alltag einher (49, 50). Neue Ansätze zielen folglich darauf ab, die Risiken eines Wiederauftretens der Erkrankung zu minimieren und die Überlebenszeit zu verlängern, ohne die Lebensqualität weiter einzuschränken (18, 46, 47).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-67 zeigt die Ergebnisse der offenen, randomisierten, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie NIAGARA, die zur Ableitung der Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533) ^a		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530) ^a		Effekt- schätzer	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüberleben	136 (25,5)	NE [NE; NE]	169 (31,9)	NE [NE; NE]	0,75 [0,59; 0,93] 0,0106	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität						
Ereignisfreies Überleben ^b	187 (35,1)	NE [NE; NE]	246 (46,4)	46,1 [32,2; NE]	0,68 [0,56; 0,82] <0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patientenberichtete Morbidität ^c						
PGIC	227 (42,6)	5,3 [4,6; 7,3]	246 (46,4)	4,2 [2,9; 5,0]	0,82 [0,69; 0,99] 0,0371	

NIAGARA-Studie	Durvalumab + Gem+Cis // Durvalumab (N=533) ^a		Gem+Cis // beob. Abwarten (N=530) ^a		Effekt- schätzer	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit ^d						
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	380 (71,7)	3,3 [2,7; 3,8]	365 (69,4)	2,7 [2,3; 3,5]	0,84 [0,73; 0,98] 0,0233	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	326 (61,5)	5,3 [4,7; 6,1]	287 (54,6)	5,5 [5,1; 6,0]	0,85 [0,72; 1,01] 0,0584	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	111 (20,9)	22,3 [22,3; NE]	80 (15,2)	NE [NE; NE]	1,05 [0,78; 1,43] 0,7354	
UESI gesamt	262 (49,4)	9,9 [8,0; 13,9]	139 (26,4)	8,6 [7,2; 9,1]	1,32 [1,06; 1,64] 0,0141	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥3)	23 (4,3)	NE [NE; NE]	7 (1,3)	NE [NE; NE]	2,57 [1,13; 6,57] 0,0273	
SUESI	24 (4,5)	NE [NE; NE]	5 (1,0)	NE [NE; NE]	2,53 [0,96; 7,86] 0,0676	
Datenschnitt: 29.04.2024 (finale Analyse)						
a: Für alle Analysen zur Mortalität, Morbidität, patientenberichteten Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das FAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=533, Kontroll-Arm N=530). Für die Sicherheit wird das SAS herangezogen (Durvalumab-Arm N=530, Kontroll-Arm N=526).						
b: Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf einer modifizierten Analyse entsprechend der G-BA Anforderungen. In den statistischen Auswertungen im Anhang 4-G wird für eine klare Differenzierung der hier dargestellten Ergebnisse die Bezeichnung „modified EFS (mEFS)“ verwendet.						
c: Es werden ausschließlich statistisch signifikante Analysen dargestellt, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.						
d: Die Ableitung des Zusatznutzens/Schadens für die Sicherheit basiert ausschließlich auf den Gesamtraten. Alle weiteren Ergebnisse sind dem Abschnitt 4.3.1.3.1.5 zu entnehmen.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt, dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen ist (1-3).

Das Risiko zu versterben war im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm statistisch signifikant um 25% reduziert (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]:

0,75 [0,59; 0,93]; $p=0,0106$). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 25,5% der Patient:innen (136 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 31,9% der Patient:innen (169 Patient:innen) im Kontroll-Arm verstorben.

Es zeigt sich in der Endpunktkategorie Mortalität eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das Ereignisfreie Überleben (*Event-Free Survival*, EFS) ist einer der dualen primären Endpunkte der NIAGARA-Studie. Die Analyse wurde für die vorliegenden Daten im Dossier entsprechend den G-BA-Anforderungen modifiziert durchgeführt und dargestellt. Das EFS beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses, das stellvertretend für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes steht (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) ist das Scheitern der potenziellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant (4).

Für das EFS liegt ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm vor (HR [95%-KI]: 0,68 [0,56; 0,82]; $p<0,0001$). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 35,1% (187 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 46,4% (246 Patient:innen) im Kontroll-Arm ein EFS-Ereignis. Das entsprechende Risiko war unter der Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm um 32% reduziert. Das mediane EFS wurde im Durvalumab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht, im Kontroll-Arm betrug es 46,1 Monate. Die Analyse der Einzelkomponenten sowie die Auflistung der einzelnen beitragenden Gründe und Einzelereignisse zeigen, dass dieser Unterschied nicht durch eine einzelne Komponente des EFS zustande kommt, sondern die Patient:innen unter der Behandlung mit Durvalumab über alle Komponenten hinweg einen numerischen Vorteil gegenüber der zVT aufweisen.

Ergänzende Analysen unterstützen diesen Vorteil: Das EFS₂₄ misst einen deutlich größeren Anteil von Patient:innen ohne Ereignis 24 Monate nach Randomisierung. Das pathologische vollständige Ansprechen (*Pathological Complete Response*, pCR) zeigt ebenfalls einen Vorteil zugunsten der Patient:innen unter Behandlung mit Durvalumab (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,36 [1,14; 1,62]; $p=0,0006$). Wichtig ist auch, dass die Zystektomie durch die Hinzunahme von Durvalumab nicht signifikant verzögert oder verhindert wurde. So war sowohl die Anzahl an Patient:innen mit Zystektomie als auch die Zeit von der Randomisierung bis zur Zystektomie in beiden Studienarmen vergleichbar.

Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur Verschlechterung PGIC

Der PGIC ist ein validiertes patientenberichtetes Instrument zur Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands und dessen Veränderung über die Zeit (5). Eine Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Patient:innen hinsichtlich ihrer Erkrankung und Therapie ist essenziell, um den Therapieeffekt aus Patientensicht adäquat abzubilden (6). Der PGIC ermöglicht eine direkte Erfassung der patientenseitigen Einschätzung von Therapieeffekten und Symptomveränderungen. Eine Verbesserung der Symptomatik sowie eine Verringerung der Symptomlast wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus und ist somit patientenrelevant (7).

Für den PGIC zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patient:innen unter Durvalumab-Behandlung im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,82 [0,69; 0,99]; $p=0,0371$). Zum Zeitpunkt der Auswertung erfuhren insgesamt 42,6% (227 Patient:innen) im Durvalumab-Arm gegenüber 46,4% (246 Patient:innen) im Kontroll-Arm eine Verschlechterung. Das entsprechende Risiko war damit für Patient:innen unter Durvalumab-Behandlung um 18% gegenüber der zVT reduziert. Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie den EQ-5D-5L VAS und den PGIS zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der durch die Fragebögen abgebildete subjektive Gesundheitszustand der Patient:innen konnte somit, trotz der Hinzunahme von Durvalumab zum Therapiestandard Gemcitabin plus Cisplatin in der neoadjuvanten Phase, aufrecht erhalten werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich somit eine gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere auf Basis des Ereignisfreien Überlebens sowie unterstützend durch die patientenberichtete Morbidität. Daraus ergibt sich gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 der VerfO des GBA ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Patientenberichtete Lebensqualität***EORTC QLQ-C30***

Die patientenberichtete Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Wie auch bei der Morbidität ist eine Erfassung der subjektiven Wahrnehmung der Lebensqualität der Patient:innen hinsichtlich Erkrankung und Therapie essenziell, um den Therapieeffekt aus Patientensicht adäquat abzubilden.

Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung im Durvalumab-Arm und der im Kontroll-Arm. Dies ist insofern für die Patient:innen relevant, als dass, trotz der Hinzunahme von Durvalumab zum Therapiestandard Gemcitabin und Cisplatin in der neoadjuvanten Phase, die Lebensqualität der Patient:innen aufrecht erhalten werden konnte. Dies ist insbesondere hinsichtlich der starken Auswirkungen der radikalen Zystektomie auf die Lebensqualität relevant.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie patientenberichtete Lebensqualität **nicht belegt**.

Sicherheit

Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) 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 damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen.

Für die Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrades sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf. Hinsichtlich der Gesamtraten zeigt sich für die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Durvalumab im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,84 [0,73; 0,98]; $p=0,0233$). Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglichen Schweregrades sowie der schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Durvalumab-Arms gegenüber dem Kontroll-Arm. Für die schwerwiegenden UESI (SUESI) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ätiologie dieser unerwünschten Ereignisse, bei denen die Behandlung mit Durvalumab Vorteile gezeigt hat, lässt sich medizinisch abschließend nicht eindeutig klären. Grundlegend können diese Ereignisse als Symptome des zugrundeliegenden Harnblasenkarzinoms angesehen werden, die möglicherweise mit einem Rezidiv und Fortschreiten der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden können. Die beobachteten immunvermittelten Nebenwirkungen (UESI) sind im Durvalumab-Arm vermehrt aufgetreten, da im Kontroll-Arm kein Immuncheckpoint-Inhibitor zum Einsatz kam. Diese immunvermittelten Nebenwirkungen sind jedoch bereits aus der langjährigen Anwendung von Durvalumab bekannt und gut handhabbar. Weiterhin ist erwähnenswert, dass in der adjuvanten Phase der Studie zwar eine aktive Substanz (Durvalumab) mit rein beobachtendem Abwarten verglichen wurde, das Nebenwirkungsprofil aber trotz der beobachteten negativen Effekte in der Gesamtschau der Studie keinen messbaren Einfluss auf die patientenberichtete Lebensqualität hatte.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für die Endpunktkategorie Sicherheit **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Mit der NIAGARA-Studie liegen Ergebnisse der Evidenzstufe Ib vor, die aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene und der methodischen Qualität eine hohe Aussagesicherheit aufweisen. Gegenüber der zVT zeigten sich für die perioperative Anwendung von Durvalumab signifikante und patientenrelevante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und patientenberichtete Morbidität. Mit der NIAGARA-Studie konnte zum ersten Mal durch eine perioperative Studie im MIBC eine

signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Ereignisfreien Überlebens erreicht werden. Darüber hinaus verbesserte sich auch der Anteil von Patient:innen mit pathologisch komplettem Ansprechen. Dadurch wird ersichtlich, dass durch die Therapie mit Durvalumab für mehr Patient:innen die Chance auf Kuration aufrecht erhalten werden konnte als im Kontroll-Arm. Die Zugabe von Durvalumab beeinträchtigte dabei weder die Häufigkeit der Durchführung der radikalen Zystektomie noch die Zeit bis zu deren Durchführung. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die Kombination aus Immun- und Chemotherapie das Behandlungsergebnis bei gleichzeitig gut handhabbarem Verträglichkeitsprofil und einer trotz der zusätzlichen Hinzugabe von Durvalumab vergleichbaren Lebensqualität. Dies unterstreicht die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Durvalumab bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem MIBC. Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die in der NIAGARA-Studie untersuchte Kombination aus Immun- und Chemotherapie das Behandlungsergebnis beträchtlich.

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ergibt sich bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem MIBC für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließender Behandlung mit Durvalumab in Monotherapie gegenüber Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von radikaler Zystektomie und anschließendem beobachtenden Abwarten 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 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patient:innen mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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 2006²²) 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:

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
3. 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: 13.06.2025]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2024-B-231 - Durvalumab zur Behandlung des muskelinvasiven Blasenkrebs. 2024.
5. Perrot S, Lantéri-Minet M. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *European Journal of Pain*. 2019;23(6):1117-28.
6. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(6):557-65.
7. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen. 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv>. [Zugriff am: 13.06.2025]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-085. 2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Datenbanken zur Suche in Studienregistern. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>. [Zugriff am: 13.06.2025]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. 2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]

11. Powles T, Catto JW, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *The New England journal of medicine*. 2024;1-14.
12. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Phase III, Randomized, Open Label, Multi Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (NIAGARA). 2024.
13. AstraZeneca. Clinical Study Protocol: A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (NIAGARA). 2024.
14. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan: A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (NIAGARA). 2024.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - in der Fassung vom 18. Dezember 2008 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 - veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 - in Kraft getreten am 29. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
17. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Version 3.0 – März 2025. AWMF-Registernummer: 032-038OL 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 22.05.2025]
19. Cocks K, Wells JR, Johnson C, Schmidt H, Koller M, Oerlemans S, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. *Eur J Cancer*. 2023;178:128-38.
20. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C. Health-Related Quality ofLife 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.
21. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.

22. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
23. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
24. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
25. 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.
26. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2013;73.
27. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res.* 2021;30(1):e13141.
28. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2012;12:30.
29. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):98-101.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). Vom 20. Oktober 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6661/2024-06-20-AM-RL-XII_Avapritinib_D-1011_BAnz.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4500/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.02.2025]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6453/2024-02-01_AM-RL-XII_Mavacamten_D-962_BAnz.pdf. [Zugriff am: 13.06.2025]
36. 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: 13.06.2025]
37. 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: 13.06.2025]
38. ClinicalTrials.gov. NCT03732677 - Titel: Durvalumab + Gemcitabine/Cisplatin (Neoadjuvant Treatment) and Durvalumab (Adjuvant Treatment) in Patients With MIBC (NIAGARA). 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732677>. [Zugriff am: 08.07.2025]
39. EU-CTR. 2018-001811-59 - Titel: A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer (NIAGARA). 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001811-59>. [Zugriff am: 13.06.2025]
40. AstraZeneca AB. Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.
41. Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
42. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022: Cancer statistics at a glance, 2022 (version 1.1, 08.02.2024) - World. 2024.
43. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022: Cancer statistics at a glance, 2022 (version 1.1, 08.02.2024) - Germany. 2024.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). Onkopedia Leitlinien. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 13.06.2025]
45. Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes RS, James AC, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). J Urol. 2024;212(1):3-10.
46. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(3):244-58.

47. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efstathiou JA, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *European Urology*. 2024;85(1):17-31.
48. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):255-64.
49. Catto JWF, Khetrpal P, Ricciardi F, Ambler G, Williams NR, Al-Hammouri T, et al. Effect of Robot-Assisted Radical Cystectomy With Intracorporeal Urinary Diversion vs Open Radical Cystectomy on 90-Day Morbidity and Mortality Among Patients With Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(21):2092-103.
50. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2525-36.

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 ²³] – 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

²³ 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	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 May 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bladder cancer.mp. or exp bladder cancer/	115.961
2	exp muscle invasive bladder cancer/ or mibc.mp.	9.112
3	urinary bladder.mp. or exp bladder/	150.465
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or adenocarcinom* or tumo?r*).mp.	7.574.057
5	3 and 4	57.804
6	1 or 2 or 5	150.314
7	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	15.014
8	1428935-60-7.rn.	13.981
9	7 or 8	15.014
10	6 and 9	1.168
11	(random* or double-blind*).tw.	2.399.503
12	placebo*.mp.	610.662
13	11 or 12	2.651.308
14	10 and 13	176

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 04, 2024 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2025	
Zeitsegment	1946 to May 27, 2025;	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bladder cancer.mp. or exp Urinary Bladder Neoplasms/	81.259
2	mibc.mp.	2.288
3	urinary bladder.mp. or exp Urinary Bladder/	149.781
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or adenocarcinom* or tumor*r*).mp.	5.169.288
5	3 and 4	79.135
6	1 or 2 or 5	92.014
7	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	2.337
8	6 and 7	143
9	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.211.340
10	8 and 9	27

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2024 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28.05.2025	
Zeitsegment	April 2025;	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	bladder cancer.mp. or exp Urinary Bladder Neoplasms/	4.751
2	mibc.mp.	324
3	urinary bladder.mp. or exp Urinary Bladder/	5.680
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or adenocarcinom* or tumor*r*).mp.	280.990
5	3 and 4	2.834
6	1 or 2 or 5	5.103
7	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	1.483
8	6 and 7	84

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), 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	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	28.05.2025	
Suchstrategie	Condition/disease:	bladder cancer OR bladder carcinoma OR MIBC OR muscle invasive bladder cancer
	Intervention/treatment:	durvalumab
	Other terms	-
Treffer	47	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	28.05.2025	
Suchstrategie	((bladder cancer) OR (bladder carcinoma)) AND (durvalumab OR MEDI4736)	
Treffer	28	

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

Nicht zutreffend.

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 Registereinträge 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	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	47	46 (Nr. 1 – 46)	1
EU-CTR	28	27 (Nr. 47 – 73)	1
Summe	75	73	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02527434	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02527434	A2
2.	NCT02546661	An Open-Label, Randomised, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre, Multi-arm Phase 1b Study in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) Who Have Progressed on Prior Treatment (BISCAY).. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02546661	A1
3.	NCT02643303	A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab (MEDI4736) Plus the Toll-like Receptor Agonist Poly-ICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02643303	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02812420	A Pilot Pre-Surgical Study Evaluating Anti-PD-L1 Antibody (Durvalumab) Plus Anti-CTLA-4 (Tremelimumab) in Patients With Muscle-Invasive, High-Risk Urothelial Carcinoma Who Are Ineligible for Cisplatin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02812420	A1
5.	NCT02891161	Phase Ib/II Study of Concurrent Durvalumab And Radiation Therapy (DUART) Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients With Urothelial Cancer (T2-4 N0-2 M0) of the Bladder: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GU15-023. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02891161	A2
6.	NCT02901548	A Phase 2 Study of Check Point Inhibitor, Durvalumab (Medi4736) for Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Refractory Urothelial Carcinoma in Situ (CIS) of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02901548	A1
7.	NCT03150836	Multi-Institutional Phase II Study of Radiation Therapy and Anti-PD-L1 Checkpoint Inhibition (Durvalumab) With or Without Anti-CTLA-4 Inhibition (Tremelimumab) in Patients With Unresectable, Muscle-Invasive or Metastatic Urothelial Bladder Cancer That Are Ineligible or Refusing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03150836	A1
8.	NCT03234153	Neoadjuvant Immunotherapy With Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Ineligible for Cisplatin-based Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03234153	A1
9.	NCT03258593	A Phase I Single-Arm Study of the Combination of Durvalumab (MEDI4736) and Vincineum (Opportuzumab Monatox, VB4-845) in Subjects With High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Previously Treated With Bacillus Calmette-Guérin (BCG). ClinicalTrials.gov. 6-07. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03258593	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
10.	NCT03317158	PhAse 1/2 StuDY of Modern ImmunotherApy in BCG-Unresponsive, BCG-RelaPsing, and High-Risk BCG-Naïve Non-muscle Invasive UroThelial Carcinoma of the BLADDER. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03317158	A1
11.	NCT03406650	Neoadjuvant and Adjuvant Durvalumab in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Operable Urothelial Cancer. A Multicenter, Single-arm Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03406650	A5
12.	NCT03430895	A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic, Non-transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03430895	A1
13.	NCT03459846	A Phase II, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Comparative Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Olaparib for First-Line Treatment in Platinum-Ineligible Patients With Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-16. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03459846	A1
14.	NCT03472274	The DUTRENEO Trial: A Prospective Study to Individualize the Approach With DURvalumab (MEDI4736) and TREmelimumab in NEOadjuvant Bladder Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03472274	A2
15.	NCT03473574	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). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03473574	A1
16.	NCT03528694	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Administered as Combination Therapy Versus BCG Alone in High-Risk, BCG Naïve Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03528694	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT03534492	Impact of the Combination of Durvalumab (MEDI4736) Plus Olaparib (AZD2281) Administered Prior to Surgery in the Molecular Profile of Resectable Urothelial Bladder Cancer.. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03534492	A2
18.	NCT03549715	NEoadjuvant Dose-dense MVAC In cOmbination With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03549715	A2
19.	NCT03601455	Phase II Study of Radiation Therapy and Anti-PD-L1 Checkpoint Inhibitor (Durvalumab) With or Without Anti-CTLA-4 Inhibition (Tremelimumab) in Patients With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Urothelial Bladder Cancer That Are Ineligible or Refusing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 0-26. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03601455	A1
20.	NCT03682068	A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line Durvalumab in Combination With Standard of Care Chemotherapy and Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Standard of Care Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy Alone in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer.. ClinicalTrials.gov. 9-27. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03682068	A1
21.	NCT03702179	Phase II Trial of Durvalumab (Medi4736) Plus Tremelimumab With Concurrent Radiotherapy in Patients With Localized Muscle Invasive Bladder Cancer Treated With a Selective Bladder Preservation Approach. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03702179	A2
22.	NCT03759496	Intravesical Administration of Durvalumab (MEDI4736) to Patients With High-risk, Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC). A Phase II Study With Correlative. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03759496	A1
23.	NCT03768570	A Randomized Phase II Trial Assessing Trimodality Therapy With or Without Adjuvant Durvalumab to Treat Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03768570	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT03773666	A Feasibility Study of Durvalumab (MEDI4736) Alone or in Combination With Oleclumab (MEDI9447) as Neoadjuvant Therapy for Muscle-invasive Bladder Cancer (BLASST-2). ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03773666	A2
25.	NCT03824691	Cabozantinib Plus Durvalumab in Patients With Advanced and Chemotherapy-treated Bladder Carcinoma, of Urothelial and Non-urothelial Histology: an Open-label, Single-centre, Phase 2, Single-arm Proof-of-concept Trial: ARCADIA Study. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03824691	A2
26.	NCT03912818	Phase 2 Open Label Study of Durvalumab With Neoadjuvant Chemotherapy in Variant Histology Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03912818	A2
27.	NCT03983954	Phase 1B, Open-Label, Dose Escalation and Cohort Expansions Trial of Naptumomab Estafenatox (NAP, ABR-217620) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-10. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03983954	A1
28.	NCT04073160	TRIO Bladder: A Phase Ib Study of Durvalumab (MEDI 4736) Plus Tremelimumab Followed by Concurrent Durvalumab Plus Bladder Radiation, Based on Molecular Subtypes in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04073160	A2n
29.	NCT04106115	A Phase Ib/II Study to Assess the Safety and Activity of DURvalumab (MEDI4736) in Combination With S-488210/S-488211 vAccine in Non-muscle Invasive Bladder CancEr. ClinicalTrials.gov. 3-25. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04106115	A1
30.	NCT04216290	Phase II Study of Bladder-SparIng ChemoradiationN With Durvalumab in Clinical Stage III, Node PosItive BladderR CancEr (INSPIRE). ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04216290	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	NCT04543110	Neoadjuvant Immune-Modulating Radiation With Durvalumab (MEDI4736) Prior to Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Carcinoma (RADIANT). ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04543110	A2
32.	NCT04579133	Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Durvalumab (MEDI4736) Alone Versus Durvalumab (MEDI4736) With Olaparib (AZD2281) in Patients Ineligible for Cisplatin With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Followed by Radical Cystectomy. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04579133	A2
33.	NCT04637594	Duration of Immune Checkpoint Therapy in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Randomized Phase 3 Non-Inferiority Trial (IMAGINE). ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04637594	A1
34.	NCT04902040	An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04902040	A2
35.	NCT04960709	A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA). ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04960709	A2
36.	NCT05120622	Phase I/II Trial of Local Cystoscopic Injection of Tremelimumab Plus Systemic Durvalumab (MEDI4736) for High Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05120622	A2
37.	NCT05137262	Durvalumab and Standard Chemotherapy for the Treatment of Lymph Node Positive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05137262	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	NCT05239169	A Phase II Study of Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Capecitabine or Without Capecitabine in Adjuvant Situation for Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-23. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239169	A1
39.	NCT05429866	Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05429866	A5
40.	NCT05712356	A Phase 2a, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Randomized Study Evaluating LSTA1 When Added to Standard of Care (SoC) Versus Standard of Care Alone in Subjects with Advanced Solid Tumors (BOLSTER). ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05712356	A1
41.	NCT05943106	A Phase IIIb Open-Label, Single-Arm, Multi-Center, US Study of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Administered in Combination With Durvalumab in Adult BCG-naïve, High-risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Participants (PATAPSCO). ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05943106	A1
42.	NCT06214572	Systemic Therapy With or Without Radiation Therapy in Unresectable Nonmetastatic Gall Bladder Carcinoma: Open Label, Parallel Arm, Phase 2/3 Integrated Randomized Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06214572	A1
43.	NCT06263153	A Phase II Trial of Futibatinib in Combination With Durvalumab (MEDI4736) Administered to Cisplatin-Ineligible Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer Before Cystectomy. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06263153	A1
44.	NCT06503614	ENHANCE (Elevated NKG2A and HLA-E Amplify NK/CD8 Checkpoint Engagers): A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) Plus Monalizumab in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06503614	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
45.	NCT06960577	A Phase IIIb, Open-label, Single-arm, Global Study of Perioperative Durvalumab With Neoadjuvant ddMVAC or Gem/Cis in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (NIAGARA-2). ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 28.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06960577	A5
46.	NCT06963346	HERO Trial: Phase I Study Investigating Intravesical HDAC Inhibition to Improve Response to Immuno-Oncology Agents in Localized Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-23. [Zugriffsdatum: 28.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06963346	A5
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
47.	2015-002934-32	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002934-32	A2
48.	2015-002228-25	An Open-Label, Randomised, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre, Multi-arm Phase 1b Study in patients with Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) who have progressed on prior treatment (BISCAY). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002228-25	A1
49.	2017-003565-10	Neoadjuvant and adjuvant durvalumab in combination with neoadjuvant chemotherapy in patients with operable urothelial cancer. A multicenter, single-arm phase II Trial.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003565-10	A5
50.	2017-004556-27	A Phase II, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Comparative Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Olaparib for First-Line Treatment in Cisplatin-Ineligible Patients With Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004556-27	A1
51.	2017-002246-68	The DUTRENEO Trial: A Prospective Study to Individualize the Approach with Durvalumab (MEDI4736) and TREmelimumab in NEOadjuvant Bladder Cancer patients.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002246-68	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
52.	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). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001538-25	A1
53.	2017-002979-26	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Administered as Combination Therapy Versus BCG Alone in High-Risk, BCG Naïve Non Muscle Invasive Bladder Cancer Patients (POTOMAC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002979-26	A1
54.	2017-002765-22	Impact of the combination of durvalumab (MEDI4736) plus olaparib (AZD2281) administered prior to surgery in the molecular profile of resectable urothelial bladder cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002765-22	A2
55.	2018-001883-48	Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line Durvalumab in Combination with Standard of Care Chemotherapy and Durvalumab in Combination with Tremelimumab and Standard of Care Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy Alone in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001883-48	A1
56.	2018-002100-13	Intravesical administration of Durvalumab (MEDI4736) to patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). A phase II study with correlative biomarker studies.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002100-13	A1
57.	2019-001310-42	A randomized phase II trial assessing trimodality therapy with or without adjuvant Durvalumab (MEDI4736) to treat patients with muscle-invasive bladder cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001310-42	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
58.	2020-005452-38	A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005452-38	A2
59.	2012-002206-52	A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002206-52	A1
60.	2015-001633-24	A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001633-24	A1
61.	2016-004524-38	A phase II exploratory study of durvalumab (MEDI4736) in HIV-1 patients with advanced solid tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004524-38	A2
62.	2017-000580-32	Cabozantinib plus Durvalumab in patients with advanced and chemotherapy-treated bladder carcinoma, of urothelial and non-urothelial histology: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm proof-of-concept trial: ARCADIA study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000580-32	A1
63.	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After, or are Refractory to Standard Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001319-36	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	2017-003159-44	Phase II trial of durvalumab (Medi4736) plus tremelimumab with concurrent radiotherapy in patients with localized muscle invasive bladder cancer treated with a selective bladder preservation approach. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003159-44	A2
65.	2018-002971-17	Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by Durvalumab and Tremelimumab combined with Olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after Olaparib treatment. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002971-17	A1
66.	2018-003027-11	A prospective, multi-center, open-label, single-arm, two-step phase II study of DURvalumab (MEDI4736) in patients WItH poor performance status as first-liNe treatment for advanced urothelial cancer: the DURWIN trial. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003027-11	A1
67.	2018-003520-37	A multi-stage randomised trial of durvalumab (Medi4736) with chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C in patients with muscle-invasive bladder cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003520-37	A2
68.	2019-002767-98	A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in combination with ablative therapies in Subjects with Hepatocellular Carcinoma (HCC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002767-98	A1
69.	2019-003303-35	Combining epigenetic and immune therapy to beat cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003303-35	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	2020-001028-32	Safety and Efficacy of Neoadjuvant immunotherapy with Durvalumab (MEDI 4736) in combination with neoadjuvant chemotherapy (Gemcitabin/Cisplatin or Gemcitabin/Carboplatin) in patients with operable, high-risk, localized urothelial carcinoma of the upper urinary tract.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001028-32	A2
71.	2021-000615-23	Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23	A1
72.	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. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002389-41	A1
73.	2022-001114-19	Lurbinectedin combined with durvalumab (MEDI 4736) in pre-treated patients with extensive stage small-cell lung cancer. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.11.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001114-19	A1

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 4-69 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 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die NIAGARA-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung, gefolgt von Durvalumab Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei Patient:innen mit MIBC. Die primären Studienziele sind das pCR erhoben durch die zentrale pathologische Beurteilung sowie dem EFS bewertet per BICR oder dem zentralen pathologischen Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die NIAGARA-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, internationale Phase-III-Studie mit dem Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Protokolländerungen: Original-Protokoll-Version 1 vom 02.August 2018 <u>Amendment 1 (23.April 2019; Protokoll-Version 2; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 1):</u> • Aufnahme der adjuvanten Phase auch für den Kontroll-Arm sowie Änderung des Adjuvanzplans • Aktualisierung der primären und sekundären Endpunkte • Modifizierung des Bildgebungsplans <u>Amendment 2 (09.Dezember 2019; Protokoll-Version 3; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 2):</u> • Bestimmung der Tumorbeurteilung sowie EFS-Bestimmung für Patient:innen ohne radikale Zystektomie wurde angepasst • Die Formulierung hinsichtlich der Wirksamkeit bei Patient:innen der Tumor PD-L1 Expression-hohen Subgruppe wurde angepasst für die Endpunkte pCR und EFS • Begrenzung der Rekrutierung von Patient:innen mit T2-Erkrankung auf etwa 40 % in beiden Behandlungsarmen • Anpassung von Progressionsereignissen, die eine Patientin oder einen Patienten von einer radikalen Zystektomie ausschließen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung von zu erfüllenden Kriterien für Patient:innen zur Verlängerung der Phase der Nicht-Zystektomie • AstraZeneca muss informiert werden, sofern Patient:innen nicht im durch die Studie vorgesehenen 56-Tage-Fenster die Zystektomie nicht vornehmen lassen können (insbesondere bei Überschreitung von 70 Tagen) • Patient:innen mit vollständigem klinischen Ansprechen aber keiner Zystektomie können nach Absprache mit dem Sponsor in die Verlängerungsphase übergehen (anstelle der Nachbeobachtungsphase) • Ergänzungen hinsichtlich begleitender Medikamente/Therapien während eines chirurgischen Eingriffs • Präzisierung der Kriterien für den Abbruch der Behandlung bei Patient:innen, bei denen keine radikale Zystektomie durchgeführt wurde • Ergänzungen bei dem Bildgebungsplan sowie der Tumorbeurteilung • Beschreibung einer Biomarker-Substudie hinzugefügt (betrifft die deutschen Standorte der NIAGARA-Studie) • Ergänzungen der EFS-Definition hinsichtlich Patient:innen ohne Zystektomie <u>Amendment 3 (20.Juli 2020; Protokoll-Version 4; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 3):</u> • Änderungen bezüglich Einschluss von cN1-Patient:innen in die Studie inkl. Abgrenzung gegenüber N2- und N3-Patient:innen <u>Amendment 4 (01.Juni 2021; Protokoll-Version 5; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 4):</u> • Aktualisierung der Studienziele und Studienpopulation • pCR- und EFS-Analyse basieren auf ITT-Population <u>Amendment 5 (22.Juni 2023; Protokoll-Version 6; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 5):</u> • Änderung der Kriterien für die finale EFS-Analyse (Geänderte Anzahl von Ereignissen sowie hinzufügen der kalenderbasierten Auswertung) • Hinzufügen einer weiteren Zwischenanalyse zum OS <u>Amendment 6 (29.Januar 2024; Protokoll-Version 7; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 6):</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Für den Endpunkt EFS wird der Zusatz hinsichtlich zwei verpasster Besuche gestrichen, um den Verlust von klinisch relevanten Ereignissen zu minimieren. Die Analyse erfolgt nun im Rahmen einer Sensitivitäts-Analyse. Damit einhergehend wird dieser Zusatz auch bei den Endpunkten zur Lebensqualität gestrichen. Relevante SAP-Änderungen: Original-SAP-Version 1.0 vom 18. April 2019 <u>Amendment 1 (30. November 2021; SAP-Version 2.0; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 1.0):</u> - Änderungen analog Protokoll-Amendment 2 (Tumor PD-L1-Expression-hoch Subgruppe und 40%-Begrenzung für Patient:innen mit T2-Erkrankung) - Änderungen analog Protokoll-Amendment 4 (pCR- und EFS-Analyse basieren auf ITT-Population und OS als sekundärer Endpunkt) <u>Amendment 2 (08. August 2023; SAP-Version 3.0; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 2.0):</u> - Änderungen analog Protokoll-Amendment 5 (finale EFS-Analyse und OS-Analyse) <u>Amendment 3 (01. November 2023; SAP-Version 4.0; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 3.0):</u> - keine <u>Amendment 4 (16. Februar 2024; SAP-Version 5.0; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 4.0):</u> - Änderungen analog Protokoll-Amendment 6 (Hinzufügen einer Sensitivitätsanalyse hinsichtlich zwei versäumter Besuche) <u>Amendment 5 (22. März 2024; SAP-Version 6.0; Änderungen gegenüber Protokoll-Version 5.0):</u> - Hinzufügen einer Sensitivitätsanalyse für EFS - Hinzufügen der Subgruppenanalyse Tumor PD-L1 Expression via TC25 und TC1 Score für EFS und pCR
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - In der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu geben, die die Einhaltung der in der ICF und in diesem Prüfplan aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen erfordert. - Vorlage eines unterzeichneten und datierten schriftlichen ICF vor allen obligatorischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		studienpezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. 3. ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung (in Japan muss für Patient:innen im Alter < 20 Jahre eine Einverständniserklärung der rechtlichen Vertreter vorliegen) 4. Patient:innen mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem muskelinvasivem TCC (auch UC) der Harnblase. 5. ECOG Performance Status 0/1 zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. 6. Der Tumor PD-L1-Expressionsstatus des Tumors muss vor der Randomisierung bekannt sein und durch IHC vom Referenzlabor bestätigt werden. Daher müssen alle Patient:innen eine gültige schriftliche Einwilligung erteilen, während des Screenings eine neu gewonnene MIBC-Tumorbiopsie (bevorzugt) oder eine verfügbare archivierte MIBC-Tumorprobe vorzulegen, die nicht älter als ≤ 3 Monate vor dem Screening ist. Die eingereichten Tumorerläsionen müssen von dem Zeitpunkt stammen, zu dem bei der Patientin oder dem Patienten MIBC festgestellt wurde (d. h. NMIBC-Proben werden nicht akzeptiert). Proben mit eingeschränktem Tumorerinhalt sind nicht zulässig. Die zur Bewertung des Tumor PD-L1-Expressionsstatus eingereichten Tumorproben sollten in ausreichender Menge vorliegen, um eine PD-L1-IHC, eine retrospektive Bewertung der muskelinvasiven Erkrankung und andere explorative Biomarker-Analysen zu ermöglichen, und werden bevorzugt in FFPE-Blöcken eingereicht. 7. Angemessene Organ- und Knochenmarkfunktion wie folgt: ○ Hämoglobin ≥ 9.0 g/dL ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ○ Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ ○ Serum-Bilirubin $\leq 1.5 \times ULN$ (nicht für Patient:innen mit bestätigtem Gilbert-Syndrom nach Absprache des Arztes) ○ ALT und AST $\leq 2.5 \times ULN$ ○ CrCl berechnet nach der Cockcroft-Gault-Gleichung (unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts, für Männer und Frauen) oder gemessen durch 24-Stunden-Urinsammlung zur Bestimmung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ CrCl für den Studienarm mit eingeschränkter Nierenfunktion: ≥ 40 mL/min bis < 60 mL/min ▪ CrCl für den Studienarm mit normaler Nierenfunktion: ≥ 60 mL/min 8. Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen ab Randomisierung 9. Gewicht > 30 kg zum Studieneinschluss und Randomisierung 10. Nachweis eines postmenopausalen Status oder negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest bei prämenopausalen Patientinnen. Frauen gelten als post-menopausal, wenn sie seit 12 Monaten amenorrhöisch sind, ohne dass es eine andere medizinische Ursache gibt. Es gelten zudem altersspezifische Anforderungen hinsichtlich des Postmenopausal-Status <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Nachweis von Lymphknoten (N2-3) oder metastasiertem TCC/UC (M1), extravesikalem TCC/UC Blasenkrebs, der in die Becken- und/oder Bauchwand eindringt (T4b), oder primäre TCC/UC des Urothels, das nicht die Blase betrifft (d. h. Ureter, Harnröhre oder Nierenbecken). Patient:innen mit cN1 und zusätzlichem radiologischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen innerhalb oder außerhalb des Beckens sollten ausgeschlossen werden, wenn die kurze Achse bei einer i.v.-kontrastverstärkten CT- oder MRT-Untersuchung ≥ 10 mm beträgt. Wenn ein vergrößerter Lymphknoten ≥ 10 und < 15 mm pathologisch (z. B. durch Biopsie) als nicht krebsartige [gutartige] Läsion und/oder durch Positronen-Emissions-Tomographie-CT bestätigt werden kann, kann die Patientin oder der Patient als teilnahmeberechtigt angesehen werden. 2. Nach Ermessen der Prüfer:in/des Prüfer:innen das Erfordernis einer Nephroureterektomie zur Randomisierung wegen eines Tumors des mittleren Harnleiters, des Nierenbeckens oder des Nierenbeckenkelchsystems. 3. Harnleitertumor proximal der gemeinsamen Iliakalnerven, der eine Ureterektomie zusätzlich zur geplanten Zystektomie erfordern würde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Inoperable(r) Tumor(e) mit Fixierung an der Beckenwand bei der klinischen Untersuchung. 5. Patient:innen mit einer allogenen Organtransplantation oder einer allogenen Stammzelltransplantation. 6. Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen. Ausnahmen von diesem Kriterium sind folgende: ○ Patient:innen mit Vitiligo oder Alopezie ○ Patient:innen mit Hypothyreose (z. B. nach Hashimoto-Syndrom) mit stabilem Hormonersatz ○ Chronische Hauterkrankung, die keine systemische Therapie erfordert ○ Patient:innen ohne aktive Erkrankung in den letzten 5 Jahren können eingeschlossen werden nach Rücksprache mit AstraZeneca ○ Patient:innen mit Zöliakie, die nur durch eine Diät kontrolliert werden kann, können nach Rücksprache mit AstraZeneca einbezogen werden 7. Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf laufende oder aktive Infektionen, unkontrollierten Diabetes, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, unkontrollierte Angina pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, aktive interstitielle Lungenerkrankung, schwerwiegende chronische gastrointestinale Erkrankungen, die mit Durchfall einhergehen, sowie psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken, das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen erheblich erhöhen oder die Fähigkeit der Patientin oder des Patienten beeinträchtigen würden, eine schriftliche Einwilligung zu erteilen. 8. Vorgeschichte eines Myokardinfarkts innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung aufgrund potenzieller kardiotoxischer Wirkungen von Gemcitabin 9. Anamnese eines anderen primären Malignoms, außer: ○ Prostatakrebs (Tumor/Knoten/ Metastasen) im Stadium $\leq T2cN0M0$ ohne biochemisches Rezidiv oder Progression und bei denen nach Ansicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		des Prüfarztes kein aktiver Eingriff erforderlich ist, oder Patient:innen mit Prostatakrebs, der vor der Studie nicht behandelt wurde und der keine über die im Protokoll beschriebene spezifische Therapie benötigen und bei denen das Risiko eines Wiederauftretens nach Ansicht der Prüffärztin/des Prüfarztes gering ist. ○ Bösartiges Leiden, welches in kurativer Art behandelt wurde und bei dem keine aktive Erkrankung bekannt ist ≥ 5 Jahre vor der ersten Dosis des Prüfpräparats sowie mit geringem potenziellen Risiko für ein Wiederauftreten. ○ Adäquat behandelte(r) nicht-melanomale(r) Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Anzeichen einer Erkrankung ○ Adäquat behandeltes Karzinom in situ ohne Krankheitsanzeichen 10. Aktive primäre Immundefizienz in der Vorgeschichte 11. Vorgeschichte einer Leptomeningealen Karzinomatose 12. Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose, Hepatitis B, Hepatitis C oder Humanes Immundefizienzvirus. Patient:innen mit einer zurückliegenden oder abgeschlossenen HBV-Infektion sind teilnahmeberechtigt. Patient:innen mit positiven Hepatitis-C-Virus -Antikörpern sind nur dann teilnahmeberechtigt, wenn die Polymerase-Kettenreaktion negativ auf HCV-Ribonukleinsäure ist. 13. Jegliche ungelöste Toxizität NCI CTCAE Grad ≥ 2 aus einer früheren Krebstherapie mit Ausnahme von Alopezie, Vitiligo und den in den Einschlusskriterien definierten Laborwerten. Patient:innen mit irreversiblen Toxizitäten, bei denen nicht zu erwarten ist, dass sie durch die Behandlung mit Durvalumab verschlimmert werden, können nach Rücksprache mit AstraZeneca eingeschlossen werden. 14. Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV 15. (Das Ausschlusskriterium 15 wurde in Protokolländerung 2 gestrichen). 16. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eines der Studienmedikamente oder einen der Hilfsstoffe.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		17. Jegliche medizinische Kontraindikation für eine Platin (Cisplatin)-basierte Chemotherapie mit Dubletten, einschließlich: ○ CTCAE Grad ≥ 2 audiometrischer Hörverlust ○ CTCAE Grad ≥ 2 periphere Neuropathie 18. Jede gleichzeitige Chemotherapie, IP, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige Anwendung einer Hormontherapie für nicht krebsbedingte Erkrankungen (z. B. eine Hormon Ersatztherapie) ist zulässig. 19. Vorherige Behandlung mit einer immunvermittelten Therapie (mit Ausnahme von Bacillus-Calmette-Guérin), einschließlich, aber nicht beschränkt auf andere Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Antikörper. 20. Erhalt eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der IP. 21. Größere chirurgische Eingriffe (gemäß Definition der Prüffürstin/des Prüfarztes) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der IP. 22. Vorherige Strahlentherapie des Beckens innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung. 23. Derzeitige oder frühere Anwendung von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis Durvalumab. Ausnahmen: ○ Intrasale, inhalative, topische Steroide oder lokale Steroidinjektionen (z. B. intraartikuläre Injektion) ○ Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen von höchstens 10 mg/Tag von Prednison oder dessen Äquivalent ○ Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. CT-Scan Prämedikation). 24. Vorherige Randomisierung oder Behandlung in einer früheren Durvalumab- und/oder Tremelimumab-Studie, unabhängig vom Behandlungsarm (bis der primäre Endpunkt dieser Studie ausgelesen wurde) 25. Vorherige IP-Zuweisung in dieser Studie. 26. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, es sei denn, es handelt sich um eine Beobachtungsstudie (nicht-interventionelle)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		oder um die Nachbeobachtungszeit einer Interventionsstudie. 27. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer IP, die in den letzten 28 Tagen verabreicht wurde. 28. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen, oder Patient:innen im fortpflanzungsfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine wirksame Verhütungsmethode im Zeitraum Screening bis 90 Tage nach der letzten Dosis von Durvalumab einzusetzen. 29. Beurteilung durch die Prüfer:in/den Prüfer, dass die Patientin oder der Patient aufgrund der Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen in der Studie nicht an der Studie teilnehmen sollte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 168 Studienzentren in insgesamt 22 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Philippinen, Polen, Republik Korea, Russland, Spanien, Taiwan, Türkei, USA, Vietnam.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm 1: Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin</u> Die Patient:innen erhalten in der neoadjuvanten Phase die Kombination aus Durvalumab 1500 mg mit Gemcitabin und Cisplatin q3w für insgesamt 4 Zyklen. Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion können Gemcitabin und Cisplatin auch als Split-Dosis erhalten. Anschließend erhalten die Patient:innen in der adjuvanten Phase Durvalumab 1500 mg q4w für 8 Zyklen. <u>Arm 2: Gemcitabin und Cisplatin</u> Die Patient:innen erhalten in der neoadjuvanten Phase Gemcitabin und Cisplatin q3w für insgesamt 4 Zyklen. Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion können Gemcitabin und Cisplatin auch als Split-Dosis erhalten. Im Rahmen der adjuvanten Phase erhalten die Patient:innen keine aktive Behandlung.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • pCR bewertet durch den zentralen pathologischen Befund • EFS bewertet per BICR oder dem zentralen pathologischen Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich ist <u>Sekundäre Zielkriterien:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• EFS24 bewertet per BICR oder dem zentralen pathologischen Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich ist • pCR bewertet durch den lokalen pathologischen Befund • Anteil der Patient:innen mit <P2 beim lokalen pathologischen Befund • EFS bewertet durch die lokale Prüfer:in/den lokalen Prüfer oder durch den lokalen pathologischen Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich ist • EFS24 bewertet durch die lokale Prüfer:in/den lokalen Prüfer oder durch den lokalen pathologischen Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich ist • Metastasen-freies Überleben oder krankheits-spezifisches Überleben anhand Prüfer:in-Bewertung oder Biopsie-Befund der Prüfer:in/des Prüfers, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich ist • Gesamtüberleben • Gesamtüberleben nach 5 Jahren • Krankheits-freies Überleben bei Patient:innen mit radikaler Zystektomie • Anteil der Patient:innen mit radikaler Zystektomie • PFS2, definiert über den lokalen Standard der klinischen Praxis • Veränderung gegenüber Baseline sowie Zeit bis zur endgültigen klinisch bedeutsamen Verschlechterung des EORTC-QLQ C30 • Serumkonzentration von Durvalumab und nicht-kompartimentelle Pharmakokinetische-Parameter • Vorhandensein von ADAs für Durvalumab <u>Sicherheit:</u> • UE, Laborbefunde, Vitalparameter und EKG
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Sämtliche Änderungen bezüglich Protokoll und SAP sind Item 3b zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die NIAGARA-Studie sollen etwa 1400 Patient:innen rekrutiert und gescreent werden, um dann etwa 1050 Patient:innen in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme zu randomisieren. Die finale primäre Analyse zum pCR wird etwa 6 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten durchgeführt. Es wird angenommen, dass das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		pCR im Kontroll-Arm 35% beträgt. Für den Durvalumab-Arm wird eine pCR von 50% angenommen. Mit einer Power von 95% kann damit eine statistische Signifikanz zwischen den Studienarmen basierend auf 525 Patient:innen je Studienarm gezeigt werden. Die finale primäre Analyse zum EFS erfolgt, nachdem ca. 451 EFS-Ereignisse über beide Studienarme hinweg aufgetreten sind oder im Juni 2025, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Bei 451 EFS-Ereignissen hat die Studie eine Power von mindestens 90%, um einen statistisch signifikanten Unterschied nachzuweisen, so dass zwei Zwischenanalysen bei etwa 67% und 91% der Zielereignisse durchgeführt werden können, wobei der angenommene Behandlungseffekt unter der Alternativhypothese ein HR von 0,733 für den Durvalumab-Arm gegenüber dem Kontroll-Arm ist und das Signifikanzniveau 4,90% beträgt. Um den Behandlungseffekt des Gesamtüberlebens zu messen, wird unter der Alternativhypothese ein durchschnittliches HR von 0,76 für den Durvalumab-Arm gegenüber dem Kontroll-Arm angenommen. Die finale OS-Analyse erfolgt, wenn ca. 428 OS-Ereignisse aufgetreten sind. Dies erfolgt voraussichtlich 5 Jahre nach Randomisierung. Die Analyse hat eine Power von mindestens 80% für den Nachweis des statistischen Signifikanz-Unterschieds bei einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 4,9%. Es können daher zwei Zwischenanalysen bei etwa 67% und 74% der Ereignisse erfolgen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie sind folgende Interimanalysen (IA) geplant: • EFS IA-1: Die erste Analyse für das EFS wird durchgeführt, nachdem die pCR-Analyse erfolgt ist. • EFS IA-2: Die zweite Analyse erfolgt für das EFS, wenn entweder etwa 410 EFS-Ereignisse über beide Arme hinweg in der FAS-Population aufgetreten sind oder im April 2024, je nachdem welcher Zeitpunkt früher eintritt. • EFS final: Die finale Analyse des EFS erfolgt, wenn etwa 451 Ereignisse über beide Studienarme hinweg aufgetreten sind oder im Juni 2025, je nachdem welcher Zeitpunkt früher eintritt. • OS IA-1: Die erste Analyse des OS erfolgt zum EFS2, sofern das EFS über die MTP positiv ist. Schätzungsweise liegen zu diesem Zeitpunkt etwa 288 OS- Ereignisse über beide Arme hinweg vor.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- OS IA-2: Die zweite Analyse des OS erfolgt zum Zeitpunkt der finalen EFS-Analyse. Schätzungsweise liegen zu diesem Zeitpunkt etwa 318 OS- Ereignisse über beide Arme hinweg vor. - OS final: Die finale Analyse des OS erfolgt nach Auftreten von etwa 428 OS-Ereignissen über beide Studienarme hinweg (etwa 60 Monate nach Randomisierung). Bis jetzt erfolgten die folgenden Datenschnitte: 14. Januar 2022 (pCR-Analyse) 29. April 2024
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierungsfaktoren: - Klinischer Tumorstatus: T2N0 vs. >T2N0 (beinhaltet T2N1, T3 sowie T4a) - Nierenfunktion (ausreichende Nierenfunktion vs. grenzwertige Nierenfunktion) - Tumor PD-L1-Expressionsstatus via TC25/ICP+ Score (hoch vs. niedrig/negativ)
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 Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte über ein IVRS/IWRS.
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 erfolgte über ein IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Proband:innen / Patient:innen und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet,	Es handelt sich um eine offene Studie. a) Nein b) Nein c) Endpunktabhängig ja/nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei den verblindeten Endpunkten erfolgte die Verblindung aufgrund einer Bewertung durch das BICR.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da es sich um eine offene Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen:</u> Das Full Analysis Set (FAS)/Intention to treat (ITT) umfasst alle randomisierten Patient:innen. Das FAS wird für alle Wirksamkeitsanalysen (einschließlich PROs) verwendet. Die Patient:innen werden in dem zugewiesenen Studienarm ausgewertet. Die Zystektomie-Population umfasst alle Patient:innen des FAS, die sich einer radikalen Zystektomie unterzogen haben und zum Zeitpunkt der adjuvanten Studie frei von Krankheiten waren. Für diese Population erfolgt nur eine Analyse des DFS. Die Patient:innen werden in dem zugewiesenen Studienarm ausgewertet. Das PD-L1 High Analysis Set umfasst alle FAS-Patient:innen, deren PD-L1-Status durch den Ventana PD-L1 (SP263) Assay bei Studienbeginn als „PD-L1 hoch“ definiert wurde. Das Safety Analysis Set (SAS) umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine IP Dosis erhalten haben. Patient:innen werden entsprechend der Behandlung ausgewertet. Die Sicherheitsdaten werden nicht formell analysiert, sondern mithilfe des SAS zusammengefasst. Das PK Analysis Set umfasst alle Patient:innen des SAS, von denen Daten nach Erhalt der IP vorliegen und die nicht gegen das Protokoll verstoßen haben. Der PK-Analysesatz wird von AstraZeneca/Medimmune, dem Studienarzt, der Pharmakokinetikerin/dem Pharmakokinetiker und der Statistikerin/dem Statistiker vor der Durchführung der Analysen festgelegt. Das ADA Analysis Set umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine IP-Dosis gemäß dem Protokoll erhalten haben und für die ein ADA-Ergebnis zu Studienbeginn und mindestens ein fehlendes Ergebnis nach Studienbeginn vorliegt. <u>Analyse der primären Endpunkte:</u> • pCR: logistische Regression nach Stratifizierungsfaktoren, OR mit dazugehörigen KI, p-Wert • EFS: HR und KI geschätzt anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> - EFS24: KM-Schätzer für Ereignisfreies Überleben bis zum 24. Monat der Behandlung - Anteil der Patient:innen mit <P2: logistische Regression nach Stratifizierungsfaktoren - OS & OS5: stratifizierter Log-Rank-Test, KM-Schätzer für Gesamtüberleben im 5.Jahr der Behandlung - Anteil der Patient:innen mit Zystektomie: Punktschätzer mit dazugehörigen KI - DSS: stratifizierter Log-Rank-Test - DFS: stratifizierter Log-Rank-Test - MFS: stratifizierter Log-Rank-Test - PFS2: stratifizierter Log-Rank-Test - EORTC QLQ-C30: Veränderung gegenüber Baseline mithilfe eines MMRM - Zeit bis zur endgültigen/ständigen klinisch bedeutsamen Verschlechterung (EORTC QLQ-C30): stratifizierter Log-Rank-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen sind für das pCR präspezifiziert: - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - Histologie (Übergangszellkarzinom vs. Übergangszellkarzinom – andere [Übergangszellkarzinom mit Plattenepithel-Differenzierung, Übergangszellkarzinom mit glandulärer Differenzierung, Übergangszellkarzinom mit variabler Histologie]) - Vorherige Bacillus Calmette-Guérin-Therapie (ja vs. nein) - Alter bei Randomisierung (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) - Lymphknotenstatus (N0 vs. N1) - Klinischer Tumorstatus zu Baseline nach IVRS (T2N0 vs. >T2N0) - Entfernung aller sichtbaren Tumoren während der TURB vor Studienbeginn (ja vs. nein) - Tumor PD-L1-Expressionsstatus via TC25/ICP+ nach IVRS (hoch vs. niedrig/negativ) - Abstammung (weiß vs. nicht-weiß) - Tumor PD-L1-Expressionsstatus via TC25 sowie TC1 Score
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Basierend auf dem Datenschnitt 29.April 2024:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin:</u> a) Randomisiert: 533 b) Behandlung erhalten: 530 c) FAS-Population: 533 <u>Gemcitabin und Cisplatin:</u> a) Randomisiert: 530 b) Behandlung erhalten: 526 c) FAS-Population: 530 b)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe <i>Flow-Chart</i>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Proband:innen / Patient_innen und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten: 16.November 2018 Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten: 23.August 2021 Dauer der Nachbeobachtung: Bis zum Tod (letzte Visite) oder Beendigung der Studie 1. Datenschnitt: 06. Dezember 2023 (für PK und ADA) 2. Datenschnitt: 15. Januar 2024 (für PFS und OS)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

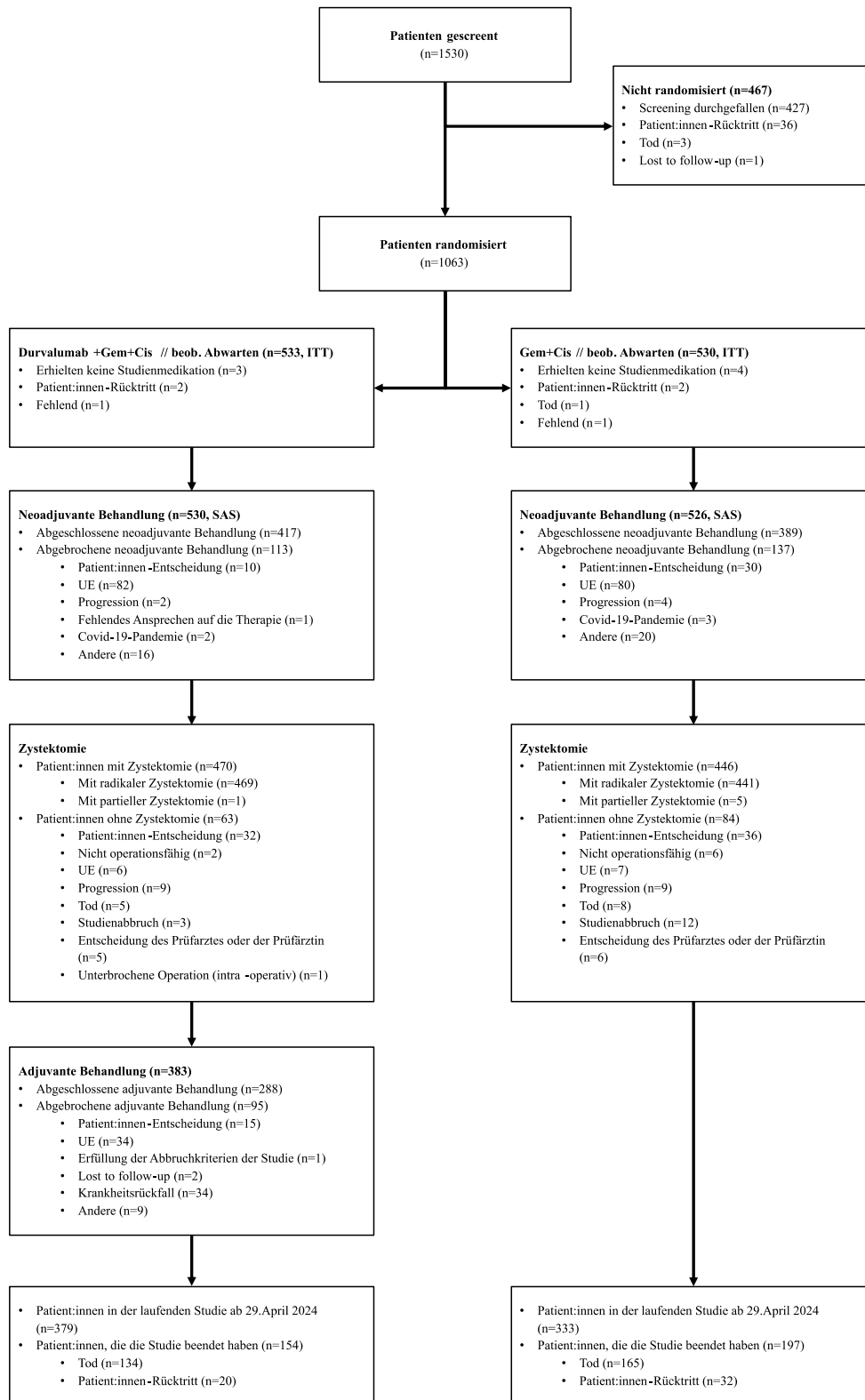


Abbildung 65: Flow-Chart der NIAGARA-Studie

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Anhang 4-G

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. Quellspezifische 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 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die NIAGARA-Studie

Studie: NIAGARA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP
Studienbericht	CSR

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:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, 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:

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:

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:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach Randomisierungssequenz im Zuteilungsverhältnis 1:1 mithilfe eines Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Klinischer Tumorstatus, Nierenfunktion sowie Tumor PD L1-Expressionsstatus.

Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war nicht gegeben, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wurde in den entsprechenden Abschnitten beschrieben. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studien verblindet.

Da für die NIAGARA-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Beim Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv berichtbaren Endpunkt, sodass die fehlende Verblindung der Endpunkterheber keinen Einfluss auf die Berichterstattung hat. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Ereignisfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Erhebung des EFS erfolgte jedoch verblindet per BICR oder zentralem pathologischem Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Die Analyse des Ereignisfreien Überlebens wurde basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Die Erhebung erfolgte verblindet per BICR oder zentralem pathologischem Befund, sofern bei Verdacht auf eine neue Läsion eine Biopsie erforderlich war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete Morbidität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Die Analyse der patientenberichteten Morbidität wurde basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Das Ausfüllen der entsprechenden Fragebögen erfolgte durch die Patientin oder den Patienten, eine Verblindung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts patientenberichtete Morbidität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Das Ausfüllen des Fragebogens erfolgte durch die Patientin oder den Patienten, eine Verblindung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Bei der NIAGARA-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale, kontrollierte Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Quelle: CSP, SAP, CSR

Die Analyse der Sicherheit wurde basierend auf der Sicherheitspopulation durchgeführt. Die Erhebung erfolgte durch die Prüferin/den Prüfer, eine Verblindung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns nicht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Sicherheit waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde 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: endpunktübergreifend; 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:
