

## **Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant)**

Addendum zum Projekt A25-97  
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

### **ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)**

Projekt: A25-151

Version: 1.0

Stand: 30.12.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2166

DOI: 10.60584/A25-151

# Impressum

**Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema**

Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant) – Addendum zum Projekt A25-97

**Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags**

09.12.2025

**Interne Projektnummer**

A25-151

**DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-151>

**Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Addendum zum Projekt A25-97 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-151>.

### **Schlagwörter**

Durvalumab, Gemcitabin, Cisplatin, Harnblasentumoren, Nutzenbewertung, NCT03732677

### **Keywords**

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

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Isabelle Paulußen
- Anna-Katharina Barnert
- Katrin Nink
- Katherine Rascher

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zur 1. Folgetherapie .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zu den Endpunkten der Kategorie         Nebenwirkungen.....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Anmerkungen zu den Endpunkten.....	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial .....	6
2.2.3 Ergebnisse.....	7
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	10
<b>2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>10</b>
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	10
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	12
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>14</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>16</b>
<b>Anhang A Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>17</b>
<b>Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs .....</b>	<b>21</b>

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten.....	2
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten .....	7
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten .....	11
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	13
Tabelle 5: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15

# Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs.....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	17
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs .....	18
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	18
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) .....	19
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lungenembolie (PT, SUEs) .....	19
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, SUEs) .....	20
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	20
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	21

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse event of special interest
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis



## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.12.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-97 (Durvalumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Daten zur ersten antineoplastischen Folgetherapie
- Neuberechnung der Analyse zur Sicherheit auf Grundlage angepasster Zensierungsregeln

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach radikaler Zystektomie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, wurde die randomisierte kontrollierte Studie NIAGARA herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung [1].

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU nachgereichten Daten zur 1. antineoplastischen Folgetherapie und zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus der Studie NIAGARA unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier bewertet.

### 2.1 Bewertung der nachgereichten Daten zur 1. Folgetherapie

Wie in der Nutzenbewertung A25-97 [1] beschrieben, hat der pU in Modul 4 A keine Angaben zu Folgetherapien vorgelegt. Im Studienbericht lagen lediglich Angaben zu allen eingesetzten Folgetherapien, bezogen auf die Gesamtpopulation, vor. Angaben zur 1. Folgetherapie lagen nicht vor. Im Rahmen der Stellungnahmen hat der pU Angaben zur 1. Folgetherapie bezogen auf die Gesamtpopulation nachgereicht.

Tabelle 1 zeigt, welche 1. Folgetherapie Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab N = 533	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten N = 530
<b>NIAGARA</b>		
Gesamt	53 (9,9)	93 (17,5)
Strahlentherapie	18 (34,0 <sup>b</sup> )	21 (22,6 <sup>b</sup> )
Immuntherapie	8 (15,1 <sup>b</sup> )	40 (43,0 <sup>b</sup> )
Atezolizumab	0 (0 <sup>b</sup> )	8 (8,6 <sup>b</sup> )
Avelumab	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Bintrafusp Alfa	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
verblindete Therapie	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Cemiplimab	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Durvalumab	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Nivolumab	1 (1,9 <sup>b</sup> )	4 (4,3 <sup>b</sup> )

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab	Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N = 533	N = 530
Pembrolizumab	7 (13,2 <sup>b</sup> )	23 (24,7 <sup>b</sup> )
SAR439459	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
zytotoxische Chemotherapie	25 (47,2 <sup>b</sup> )	33 (35,5 <sup>b</sup> )
Cabozantinib	1 (1,9 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Carboplatin	5 (9,4 <sup>b</sup> )	9 (9,7 <sup>b</sup> )
Cisplatin	7 (13,2 <sup>b</sup> )	15 (16,1 <sup>b</sup> )
Cisplatin/Gemcitabinhydrochlorid	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Docetaxel	3 (5,7 <sup>b</sup> )	3 (3,2 <sup>b</sup> )
Doxorubicin	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Fluorouracil/Glukose	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Gemcitabin	12 (22,6 <sup>b</sup> )	18 (19,4 <sup>b</sup> )
Gemcitabinhydrochlorid	2 (3,8 <sup>b</sup> )	6 (6,5 <sup>b</sup> )
Methotrexat	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Mitomycin	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Nedaplatin	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Paclitaxel	5 (9,4 <sup>b</sup> )	2 (2,2 <sup>b</sup> )
Vinblastinsulfat	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Vinflunin	2 (3,8 <sup>b</sup> )	0 (0 <sup>b</sup> )
zielgerichtete Therapie	2 (3,8 <sup>b</sup> )	2 (2,2 <sup>b</sup> )
Enfortumab Vedotin	1 (1,9 <sup>b</sup> )	0 (0 <sup>b</sup> )
Niraparib	1 (1,9 <sup>b</sup> )	0 (0 <sup>b</sup> )
Sacituzumab govitecan	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Trastuzumab deruxtecan	0 (0 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
andere	3 (5,7 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Enfortumab Vedotin	1 (1,9 <sup>b</sup> )	1 (1,1 <sup>b</sup> )
Enfortumab Vedotin-ejfv	1 (1,9 <sup>b</sup> )	0 (0 <sup>b</sup> )
Letrozol	1 (1,9 <sup>b</sup> )	0 (0 <sup>b</sup> )
a. 1. Folgetherapien nach Behandlungsabbruch; Angaben sind ohne Anpassung aus den Studienunterlagen übernommen		
b. eigene Berechnung; Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU bestätigt in seiner Stellungnahme sowie in den nachgereichten Daten, dass im Interventionsarm 45 % und im Vergleichsarm 58 % der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv eine Folgetherapie erhielten [2].

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie NIAGARA sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des Blasenkarzinoms. Die Wahl der systemischen Therapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinom ist abhängig davon, ob und welche platinhaltige Therapie für die Patientinnen und Patienten geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Therapie geeignet ist, wird der Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gemäß Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie als präferierter Erstlinienstandard empfohlen [4]. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, die eine 1. Folgetherapie erhielten, haben 6 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 1 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als 1. Folgetherapie Enfortumab Vedotin erhalten. Ob es sich dabei um eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab gehandelt hat, geht aus den Angaben nicht hervor. Unsicherheiten, die sich aus dem geringen Einsatz von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab in der Folgetherapie auf den Effekt des Gesamtüberlebens ergeben, werden auch in der Publikation zur Studie NIAGARA [5] thematisiert.

Im Vergleichsarm erhielten zudem lediglich 43 % der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie eine Immuntherapie als 1. Folgetherapie. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Rezidiv liegt dieser Anteil sogar nur bei 25 %. Neben Enfortumab Vedotin/Pembrolizumab wird in den Leitlinien, je nach Voraussetzung, auch der Einsatz von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin oder eine Avelumab-Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen [4]. Da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm im perioperativen Setting bisher keine Immuntherapie erhielten, ist der Anteil der eingesetzten Immuntherapien im Vergleichsarm vor dem Hintergrund der aktuellen Empfehlungen in den Leitlinien als gering einzustufen.

Zusammenfassend ändern die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten die Einschätzung aus der Dossierbewertung nicht. Der geringe Einsatz von Enfortumab Vedotin (in Kombination mit Pembrolizumab) als Folgetherapie ist vor dem Hintergrund der erst nach dem Datenschnitt erfolgten Zulassung zwar nachvollziehbar. Jedoch bilden die eingesetzten Folgetherapien in der Studie NIAGARA den aktuellen Versorgungskontext beim fortgeschrittenen oder metastasierten Blasenkarzinom nur unzureichend ab. Zudem haben Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, anders als im Interventionsarm, ganz überwiegend noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten, auch nicht in der Folgetherapie. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben weiterhin als nicht interpretierbar eingestuft.

## **2.2 Bewertung der nachgereichten Daten zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen**

### **2.2.1 Anmerkungen zu den Endpunkten**

#### **Nebenwirkungen**

Wie in der Nutzenbewertung A25-97 [1] beschrieben, waren die Effektschätzungen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nicht interpretierbar und ermöglichten lediglich eine qualitative Einordnung. Dies war dadurch begründet, dass in den Kaplan-Meier-Kurven zu den verschiedenen Endpunkten nach ca. 5 bis 6 Monaten im Vergleichsarm kaum noch Patientinnen und Patienten unter Risiko standen und somit die adjuvante Phase kaum abgedeckt wurde. Ab diesem Zeitpunkt fielen Ereignisse im Vergleichsarm wegen der stark verkürzten Beobachtungsdauer (Interventionsarm: 14,3 Monate; Vergleichsarm: 5,3 Monate) deutlich stärker ins Gewicht als Ereignisse, die zur gleichen Zeit im Interventionsarm auftraten. Insgesamt ließ sich angesichts der im Dossier vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven nicht mehr hinreichend sicher davon ausgehen, dass jeweils die Proportional-Hazards-Annahme erfüllt war.

In seiner Stellungnahme [2] und in der mündlichen Anhörung [6] räumt der pU ein, dass bei den im Dossier [3] eingereichten Ereigniszeitanalysen eine inkorrekte Zensierungsregel angewandt wurde. Dies führte gemäß pU dazu, dass die Patientinnen und Patienten, die kein Ereignis hatten, im Vergleichsarm fälschlicherweise frühzeitig nach Beendigung der neoadjuvanten Therapie zensiert wurden. In den nachgereichten Daten werden Patientinnen und Patienten, die kein Ereignis erfuhren, zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Tod, Beginn einer Folgetherapie, Datenschnitt bzw. letzte Dosis + 90 Tage und für den Vergleichsarm die letzte adjuvante Studienvsiste, sofern diese nach der letzten Studiendosis durchgeführt wurde [2]. Damit wurde die adjuvante Phase entsprechend auch im Vergleichsarm ohne aktive Therapie berücksichtigt. Anhand dieser korrigierten Zensierungsregeln berechnet der pU sowohl die Beobachtungsdauern als auch die Ereigniszeitanalysen (inklusive Kaplan-Meier-Kurven) für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen neu. Die korrigierten Beobachtungsdauern betragen im Interventionsarm im Median 14,3 Monate (Minimum: 0,3 Monate; Maximum: 24,6 Monate) und im Vergleichsarm im Median 11,3 Monate (Minimum: 0,3 Monate; Maximum: 16,0 Monate). Somit ist die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen im Vergleichsarm etwas kürzer als im Interventionsarm. Die korrigierten Zensierungsregeln des pU sind nachvollziehbar. Daher können die vom pU nachgereichten Analysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

### ***Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)***

In der vorliegenden Datensituation liegen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs keine geeigneten Daten vor. Die wird nachfolgend begründet. Während im Interventionsarm über die komplette Studiendauer eine aktive Therapie verabreicht wird, bekommen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur in der neoadjuvanten Phase eine aktive Therapie und in der adjuvanten Phase erfolgt lediglich die weitere Beobachtung zu den Studienvisiten. Somit können Therapieabbrüche im Vergleichsarm nur in der neoadjuvanten Phase, also circa in den ersten 3 Monaten, auftreten. In der nachfolgenden adjuvanten Phase kann das Ereignis des Therapieabbruchs nicht mehr beobachtet werden, auch wenn unerwünschte Ereignisse auftreten, die bei einer aktiven Therapie zum Abbruch geführt hätten. Auch aus den Kaplan-Meier-Kurven zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs (Abbildung 9) ist ersichtlich, dass im Vergleichsarm nur in den ersten 3 Monaten Ereignisse auftreten, bevor sich ein Plateau ausbildet. Aus den genannten Gründen sind die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

### ***Immunvermittelte UEs***

Wie in der Nutzenbewertung A25-97 [1] beschrieben, können UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) für Durvalumab, abzüglich infusionsbedingter Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen, zur Abbildung von immunvermittelten UEs herangezogen werden. Im Dossier des pU lagen jedoch keine Angaben dazu vor, ob infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen aus den Auswertungen der AESIs rausgerechnet wurden. In seiner Stellungnahme [2] bestätigt der pU, dass die infusionsbedingten Reaktionen sowie Hypersensitivität / anaphylaktische Reaktionen in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurden. Die vorgelegte Operationalisierung der AESIs kann daher zur Abbildung von immunvermittelten UEs herangezogen werden.

## **2.2.2 Verzerrungspotenzial**

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Interventionsarm) bzw. der letzten adjuvanten Studienvisite (Vergleichsarm) erhoben. Patientinnen und Patienten, bei denen kein Ereignis im Beobachtungszeitraum aufgetreten ist, wurden, wie im Abschnitt Anmerkungen zu den Endpunkten der Nebenwirkungen beschrieben, zensiert. Die mediane Beobachtungsdauer unterscheidet sich dabei zwischen den Armen (14,3 vs. 11,3 Monate). Insbesondere liegen jedoch keine Angaben zu den Abbruchgründen für die adjuvante Studienphase vor. Inwiefern sich die Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation, bzw. den vorzeitigen Abbruch der Beobachtung im

Vergleichsarm zwischen den Studienarmen unterscheiden, kann somit nicht hinreichend beurteilt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Abbruchgründe in der adjuvanten Phase zwischen den Armen unterscheiden. Beispielsweise kann die Therapie, wie beschrieben, nur im Interventionsarm aufgrund von UEs abgebrochen werden.

Bei den spezifischen UEs, die nicht schwerwiegend oder schwer sind, liegt als weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine geeigneten Daten vor, sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt.

### 2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der nachgereichten Analysen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), schweren UEs sowie Ergebnisse zu häufigen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs sind der Dossierbewertung A25-97 [1] dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>NIAGARA</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	530	0,1 [0,1; 0,1] 527 (99,4)	526	0,1 [0,1; 0,2] 525 (99,8)	–
SUEs	530	5,3 [4,7; 6,1] 326 (61,5)	526	6,0 [5,1; 8,2] 287 (54,6)	1,10 [0,93; 1,29]; 0,263
schwere UEs <sup>b</sup>	530	3,3 [2,7; 3,8] 380 (71,7)	526	2,7 [2,3; 3,5] 365 (69,4)	0,95 [0,82; 1,10]; 0,500
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten <sup>c</sup>		

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab		Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten		Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	530	9,9 [8,0; 13,9] 262 (49,4)	526	n. e. 139 (26,4)	–
immunvermittelte SUEs	530	n. e. 24 (4,5)	526	n. e. 5 (1,0)	4,48 [1,85; 13,31]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs <sup>b</sup>	530	n. e. 23 (4,3)	526	n. e. 7 (1,3)	3,11 [1,40; 7,85]; 0,006
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	530	14,5 [10,6; n. b.] 237 (44,7)	526	n. e. 157 (29,8)	1,55 [1,27; 1,91]; < 0,001
Lungenembolie (PT, SUEs)	530	n. e. 18 (3,4)	526	n. e. 5 (1,0)	3,50 [1,40; 10,59]; 0,008
Anämie (PT, SUEs)	530	n. e. 5 (0,9)	526	n. e. 17 (3,2)	0,28 [0,09; 0,72]; 0,008
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>b</sup> )	530	n. e. 23 (4,3)	526	n. e. 10 (1,9)	2,16 [1,06; 4,76]; 0,038
<p>a. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>c. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.



## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs und schwere UEs***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Abbruch wegen UEs***

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

### ***Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs***

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten.

### ***Weitere spezifische UEs***

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

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Lungenembolie (PT, SUEs) und Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der Intervention. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten.

### ***Anämie (PT, SUEs)***

Für den Endpunkt Anämie (PT, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten.

#### **2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für das vorliegende Addendum werden die Subgruppenmerkmale Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) sowie klinischer Tumorstatus zu Baseline nach Interactive Voice Response System (T2N0 vs. > T2N0) betrachtet (siehe auch Nutzenbewertung A25-97 [1]).

In den nachgereichten Auswertungen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen hat der pU Subgruppenanalysen zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs vorgelegt. In den Auswertungen fehlen jedoch Subgruppenanalysen auf SOC/PT Ebene. Für eine vollumfassende Abwägung des Zusatznutzens wären diese jedoch erforderlich.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs ergeben sich unter Anwendung der in der Dossierbewertung A25-97 beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen. Es kann nicht beurteilt werden, ob sich Effektmodifikationen bei den UE-Endpunkten der weiteren spezifischen UEs ergeben. Jedoch wird nicht davon ausgegangen, dass sich diese Unsicherheit bei einzelnen SOC und PTs auf die Gesamtabwägung auswirkt, da sich keine Effektmodifikationen bei den Gesamtraten der vorliegenden UE-Endpunkte und immunvermittelten UEs ergeben.

### **2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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

#### **2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Tabelle 2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt. In Tabelle 3 werden ausschließlich die im vorliegenden Addendum bewerteten Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	5,3 vs. 6,0 HR: 1,10 [0,93; 1,29]; p = 0,263	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	3,3 vs. 2,7 HR: 0,95 [0,82; 1,10]; p = 0,500	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 4,48 [1,85; 13,31] HR: 0,22 [0,08; 0,54] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,11 [1,40; 7,85] HR: 0,32 [0,13; 0,71] <sup>c</sup> ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	14,5 vs. n. e. HR: 1,55 [1,27; 1,91] HR: 0,65 [0,52; 0,79] <sup>c</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Lungenembolie (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,50 [1,40; 10,59] HR: 0,29 [0,09; 0,71] <sup>c</sup> ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) vs. Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin / Durvalumab vs. Gemcitabin + Cisplatin / beobachtendes Abwarten Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Anämie (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,28 [0,09; 0,72]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,16 [1,06; 4,76] HR: 0,46 [0,21; 0,94] <sup>c</sup> ; p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### 2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidity schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: ▪ Rollenfunktion ▫ weiblich: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ soziale Funktion ▫ weiblich: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Anämie (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ immunvermittelte schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Lungenembolie (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Herzerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Abbruch wegen UEs und PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Im Vergleich zur Nutzenbewertung A25-97 ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens durch die nachgereichten Analysen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen möglich.

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von Durvalumab (adjuvant) im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant), gefolgt von beobachtendem Abwarten. Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen

und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen beziehen sich diese ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Beginn einer Folgetherapie oder Studienabbruch bzw. bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation [Interventionsarm] oder nach der letzten adjuvanten Studienvisite [Vergleichsarm]).

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich. Demgegenüber stehen negative Effekte bei 2 Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich aufgrund einer Effektmodifikation jeweils in der Subgruppe der Frauen zeigen. Zudem zeigen sich negative Effekte bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen bei mehreren Endpunkten mit Ausmaß beträchtlich oder gering. Bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigt sich ein negativer Effekt bei einem spezifischen UE mit Ausmaß beträchtlich.

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

## **2.4 Zusammenfassung**

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung aus der Dossierbewertung A25-97 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-97 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Durvalumab + Gemcitabin + Cisplatin (neoadjuvant) / Durvalumab (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist; neoadjuvante und adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie	ein Therapieschema bestehend aus <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neoadjuvanter Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von radikaler Zystektomie und: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ beobachtendem Abwarten oder</li> <li>▫ Nivolumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math> und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion infrage)</li> </ul> </li> </ul>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist.</p> <p>c. In die Studie NIAGARA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-97>.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2126: Durvalumab (Urothelkarzinom, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1247/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca. Durvalumab (IMFINZI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 05.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1247/#dossier>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@pdf-latest?filename=urothelkarzinom-harnblasenkarzinom.pdf>.
5. Powles T, Catto JWF, Galsky MD et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med 2024: 1-14.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Durvalumab (D-1227): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1247/2025-12-08\\_Wortprotokoll\\_Durvalumab\\_D-1227.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1247/2025-12-08_Wortprotokoll_Durvalumab_D-1227.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).



## Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

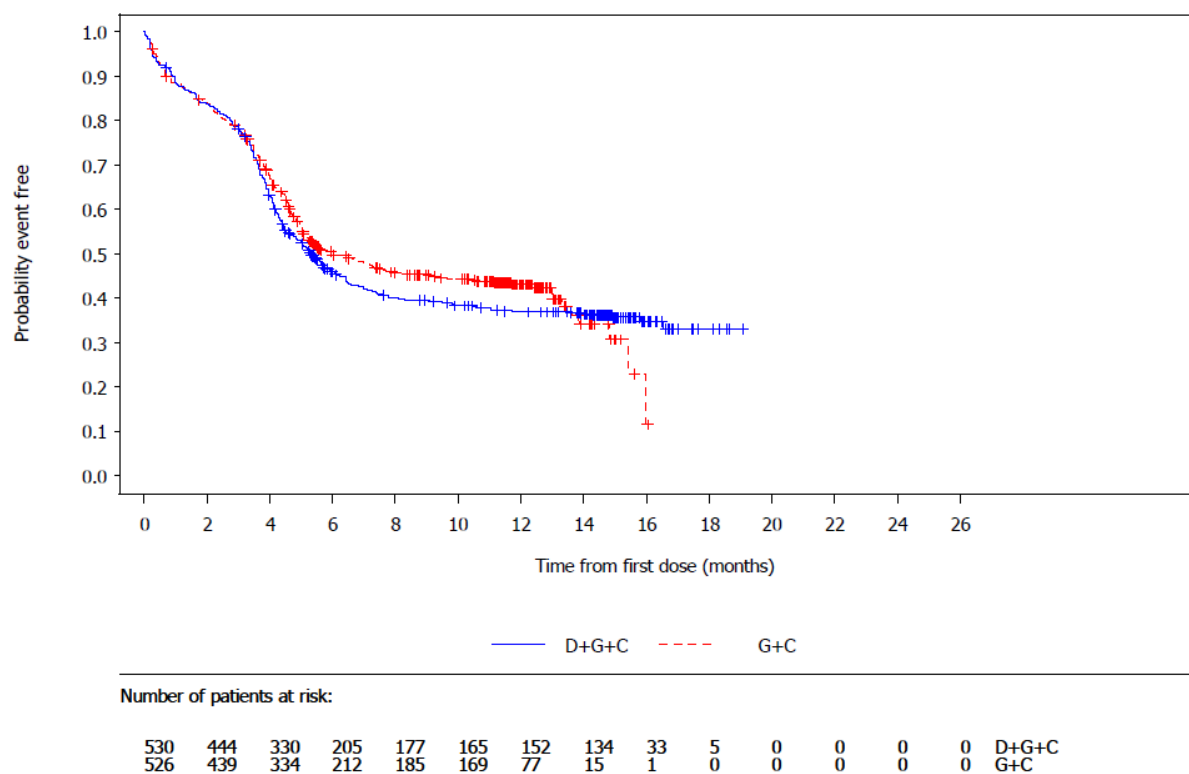


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs

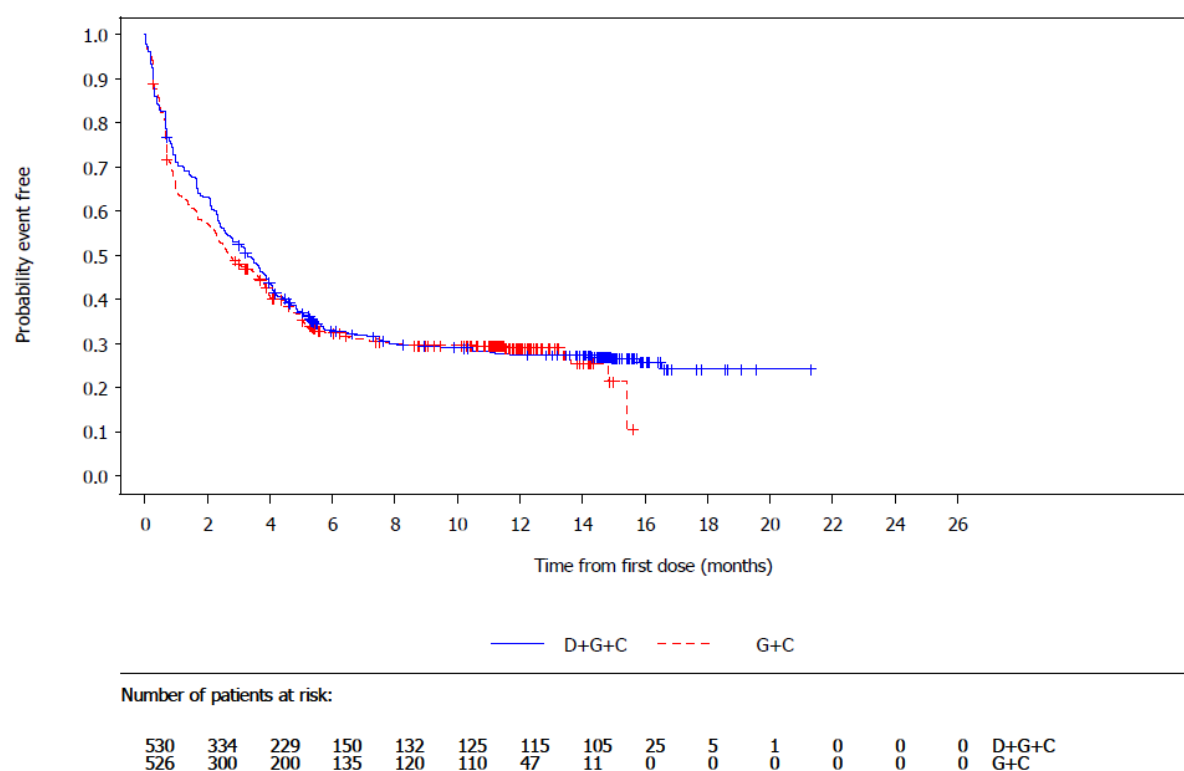


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

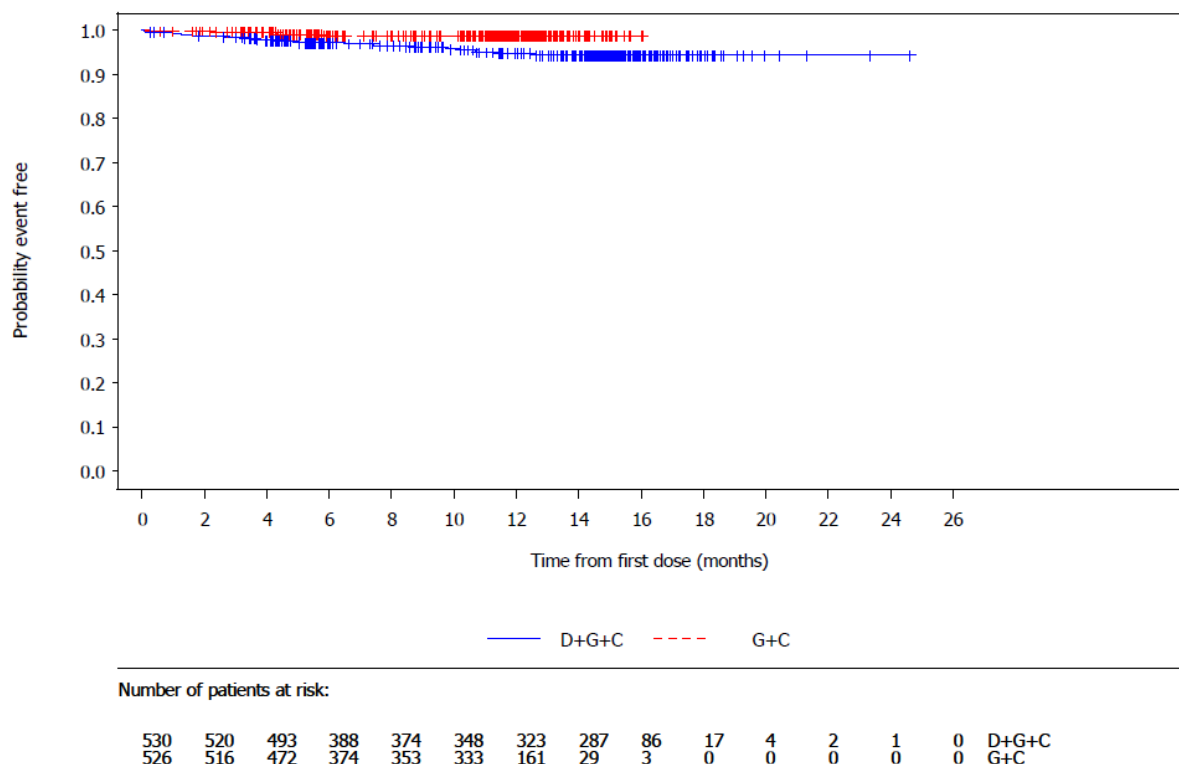


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs

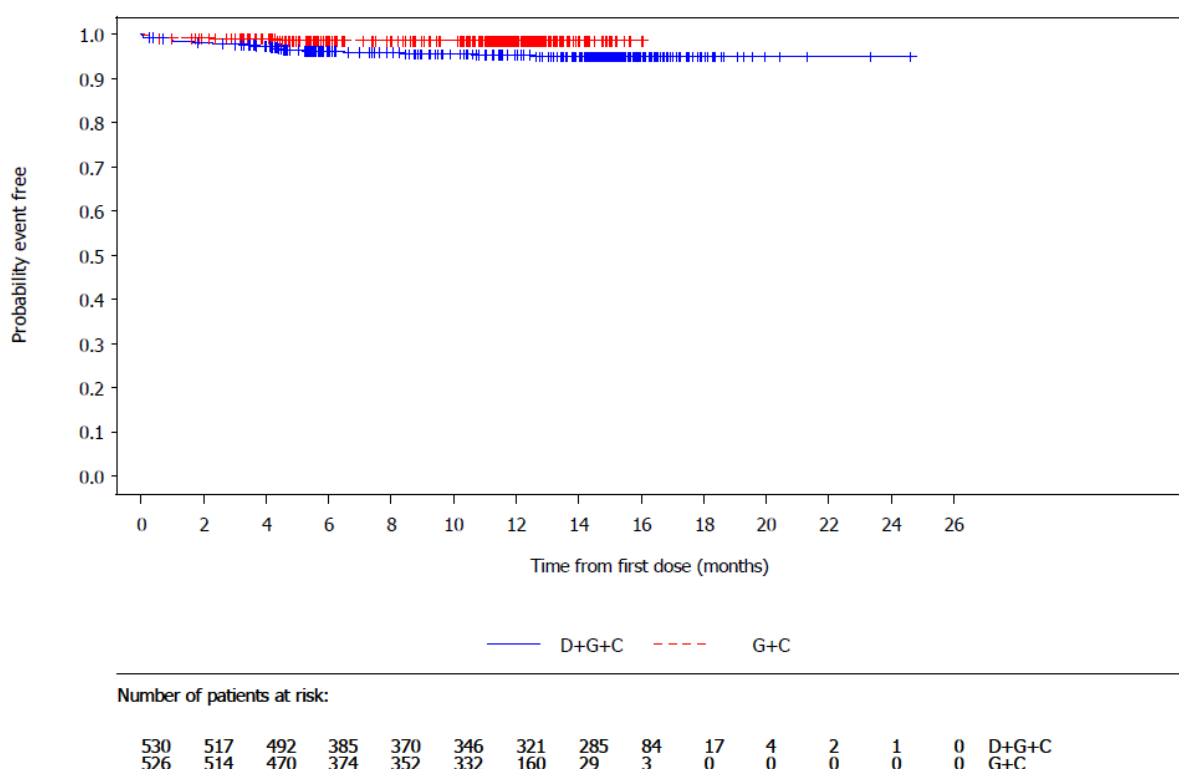


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

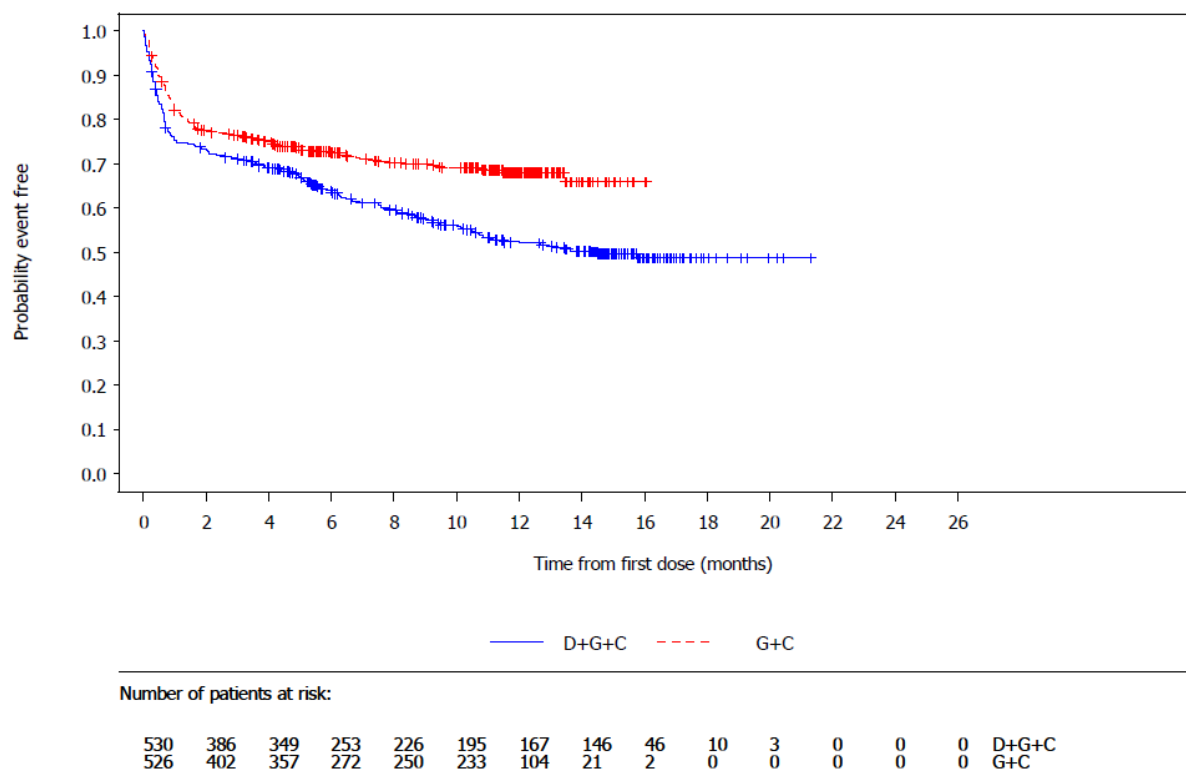


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

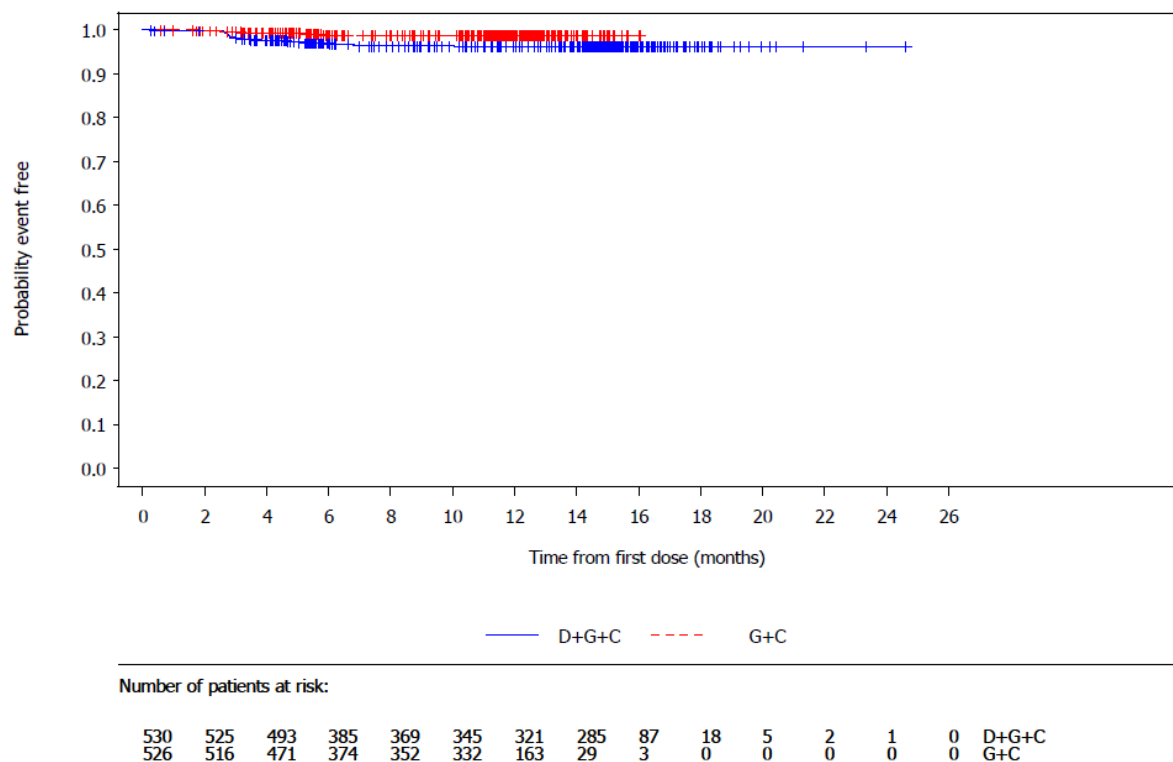


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Lungenembolie (PT, SUEs)

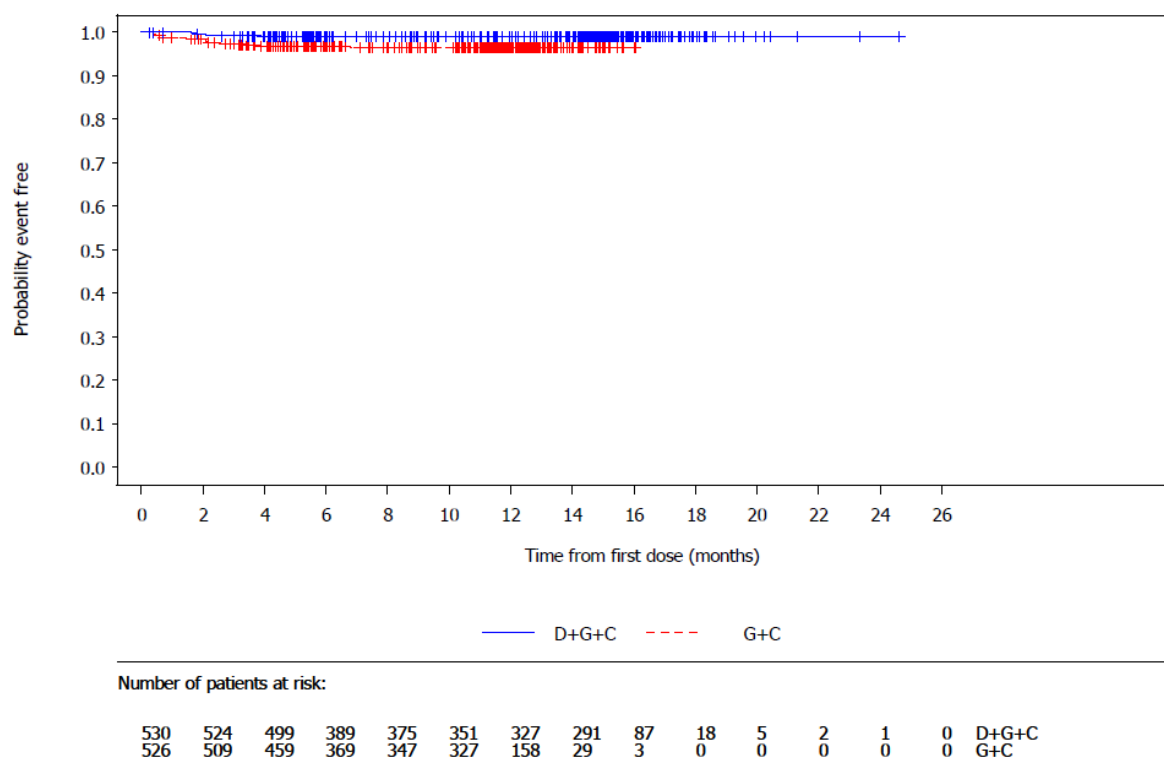


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Anämie (PT, SUEs)

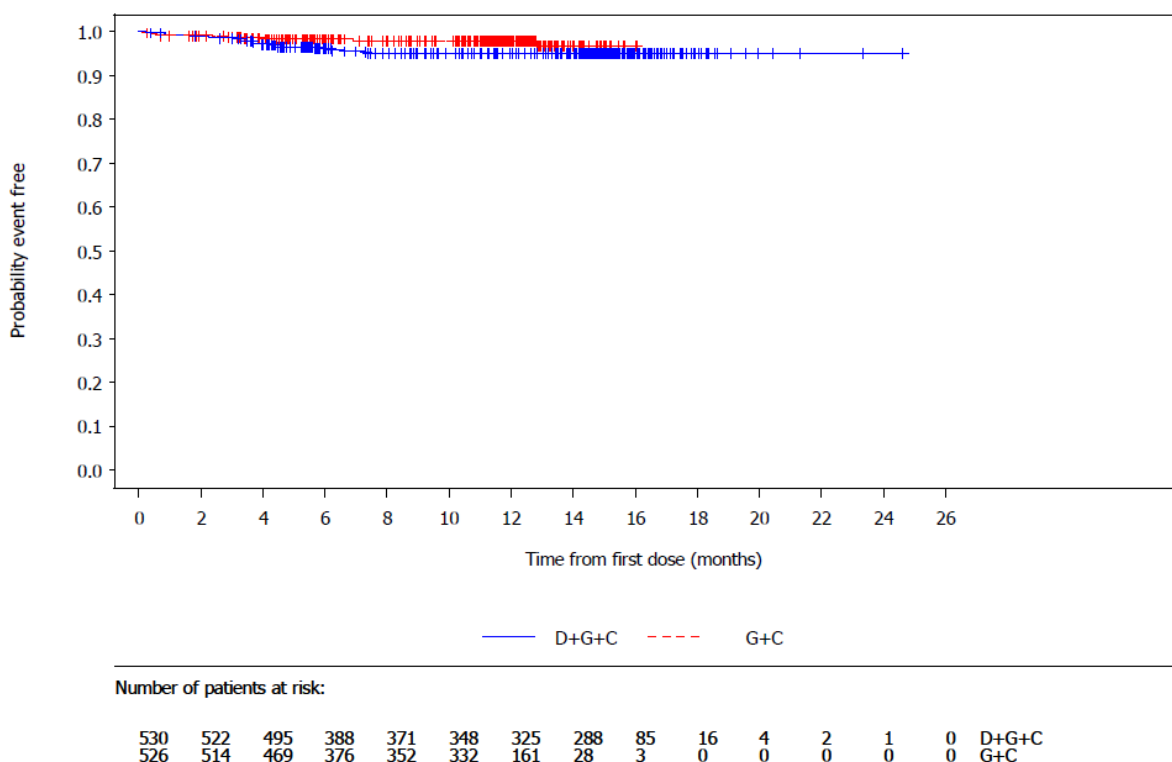


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs, CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

## Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs

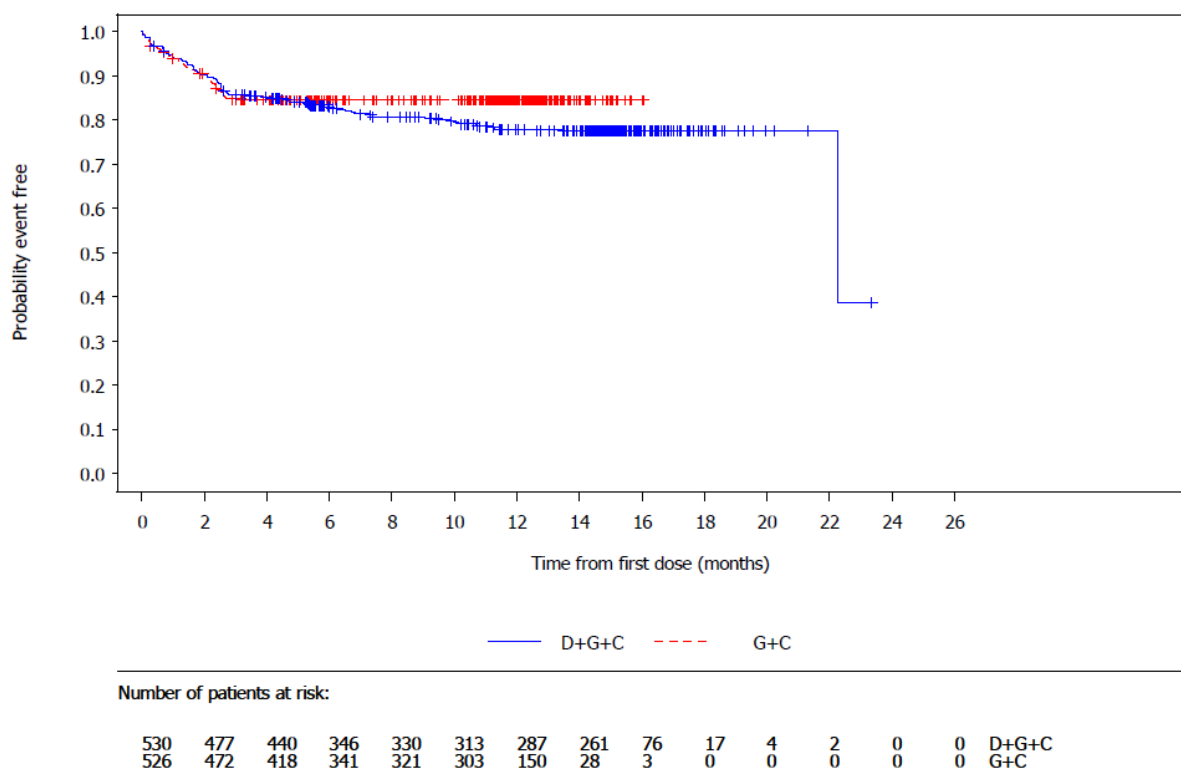


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs