

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 R

*Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven
Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression
 ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach
radikaler Resektion des MIUC*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
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.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	35
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.....	39
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	39
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	39
4.2.5.2.3 Angewendete statistische Methoden	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	62
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74

4.3.1.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	74
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – RCT	78
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Rezidive – RCT	84
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT	92
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS – RCT	97
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT	104
4.3.1.3.1.6	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	108
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	112
4.3.1.3.2.1	Mortalität - Gesamtüberleben	117
4.3.1.3.2.2	Morbidität - Rezidive	117
4.3.1.3.2.3	Morbidität - Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	117
4.3.1.3.2.4	Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS	123
4.3.1.3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	123
4.3.1.3.2.6	Verträglichkeit	125
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	125
4.3.2	Weitere Unterlagen	125
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	125
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	125
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	126
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	126
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	126
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	129
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	129
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	130
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	134
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	135
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	136
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	136
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	136

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	144
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	145
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	145
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	145
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	145
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	145
4.6	Referenzliste.....	147
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		154
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		158
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		161
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		164
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		183
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		201
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen		220

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Behandlungseffekte von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274	17
Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte	27
Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens	28
Tabelle 4-4: Übersicht über die für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte	40
Tabelle 4-5: Erhebungszeitpunkte des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-3L VAS in der Studie CA209-274.....	45
Tabelle 4-6: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung.....	52
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-15: Übersicht über die durchgeführten Datenschnitte für die Patient:innen der Studie CA209-274 mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$	71
Tabelle 4-16: Übersicht über Behandlungs- und Beobachtungsdauern - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS).....	78
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse .	80
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-274 – Zusatzanalyse: Überlebensraten	82
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Rezidive	84
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse	87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Zusatzanalyse: DFS-Raten	89
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Zusatzanalyse: Deskriptive Darstellung der qualifizierenden Ereignisse des DFS	89
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Ergänzende Analyse: Rezidivrate	90
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30..	92
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-31: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-274.....	93
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus Studie CA209-274 – Hauptanalyse	95
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS.....	97
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-35: Rücklaufquote der EQ-5D-3L VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-274.....	98
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse	101
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	104
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse	106
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse (UE).....	108
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus Studie CA209-274 – Hauptanalyse	110

Tabelle 4-43: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	113
Tabelle 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie CA209-274.....	115
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Fatigue) aus der Studie CA209-274	118
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus der Studie CA209-274	120
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitminderung) aus der Studie CA209-274	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) aus der Studie CA209-274	124
Tabelle 4-49: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	125
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	126
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	127
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	127
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	128
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	130
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	131
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	134
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Behandlungseffekte von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274	137
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	144
Tabelle 4-63: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – RCT	155
Tabelle 4-64: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT.....	156
Tabelle 4-65: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – RCT	157
Tabelle 4-66: Dokumentation der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT...	158
Tabelle 4-67: Dokumentation der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT	159

Tabelle 4-68: Dokumentation der Recherche im Studienregister CTIS – RCT.....	159
Tabelle 4-69: Dokumentation der Recherche im Studienregister ICTRP – RCT	159
Tabelle 4-70: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-71: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov).....	164
Tabelle 4-72: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR).	170
Tabelle 4-73: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in CTIS).....	173
Tabelle 4-74: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO	176
Tabelle 4-75: Studiendesign und -methodik für die Studie CA209-274.....	184
Tabelle 4-76: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-274	202

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS in der Studie CA209-274 (ITT-Population, Datenschnitt 06.01.2025)	81
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des DFS für den Endpunkt Rezidive in der Studie CA209-274 (ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025)	88
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der EQ-5D-3L VAS für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie CA209-274 (PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025)	102
Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025).....	200

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
CA209-274	CheckMate 209-274
CIS	<i>Carcinoma in situ</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRF	<i>Case Report Form;</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DBL	<i>Data Base Lock</i>
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free survival</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (<i>Distant metastasis-free survival</i>)
DSS	<i>Disease specific survival</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-3L VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Registry</i>
HBV sAg	<i>Hepatitis B virus surface antigen</i>
HCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>

Abkürzung	Bedeutung
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL	<i>Health Related Quality of Life</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
imUE	Immunvermittelte UE
IP/IMP	<i>Investigational (medicinal) product</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IUC	<i>Invasive urothelial carcinoma</i>
IV	Intravenös
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LRC	<i>Locoregional control</i>
LRDFS	<i>Locoregional disease free survival</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MIBC	<i>Muscle invasive bladder cancer</i>
MID	<i>Minimal important difference</i>
MIUC	Muskelinvasives Urothelkarzinom
MMR	<i>Measles, mumps, rubella</i>
MMRM	<i>Mixed model for repeated measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NMIBC	<i>Non-muscle invasive bladder cancer</i>
NMIUC	Nicht-Muskelinvasives Urothelkarzinom
NUTRFS	Non-urothelial tract recurrence free-survival
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall survival</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PRO	<i>Patient-reported outcome</i>

Abkürzung	Bedeutung
PS	<i>Performance status</i>
PSA	<i>Prostate specific antigen</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PUNLMP	<i>Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RNU	<i>Radical nephroureterectomy</i>
ROW	<i>Rest of the world</i>
RR	Relatives Risiko
RU	<i>Radical ureterectomy</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TC	Tumorzelle (Tumor cell)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTR	<i>Time to recurrence</i>
TURBT	<i>Trans-urethral resection of bladder tumor</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO ICTRP	<i>WHO International Clinical Trials Registry Plattform</i>
WOBCP	<i>Women of child-bearing potential</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die nach Fristablauf erneute Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“ bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*)-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Die Beantwortung dieser Fragestellung erfolgt im vorliegenden Modul 4 anhand der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudie CA209-274 zu patienten-relevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Population

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert. Die Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ soll vor der Behandlung mit Nivolumab durch einen validierten Test bestätigt werden [1, 2].

In Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors handelt es sich bei der vollständigen Resektion um eine radikale Zystektomie (Harnblase) oder um eine Nephrektomie mit gleichzeitiger Ureterektomie (ableitende Harnwege).

Ein hohes Rezidivrisiko weisen Patient:innen auf, deren Tumor mit einem UICC (*Union for International Cancer Control*)-Stadium $\geq$ III klassifiziert wird bzw. bei denen Lymphknotenmetastasen vorliegen. Zudem haben auch Patient:innen, die zuvor bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, nach allgemeinem Konsens ein hohes Rezidivrisiko, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als $\geq$ ypT2 bewertet wird oder Lymphknotenmetastasen vorhanden sind (cf. Abschnitt 3.2.1).

Im Beschluss zur Erstbewertung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zwei Teilpopulationen unterschieden [3]:

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.
- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine

Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b) zeitlich bis zum 15.12.2025 befristet [3]. Da die Patientenpopulation a) explizit von der Befristung des Beschlusses ausgenommen wurde, wird im vorliegenden Nutzendossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ausschließlich das zugrundeliegende Teilanwendungsgebiet b) betrachtet.

Intervention

Bei der zu bewertenden Intervention handelt es sich um Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des MIUC. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung alle 2 Wochen (240 mg) oder alle 4 Wochen (480 mg) als intravenöse Infusion oder alle 2 Wochen (600 mg) oder alle 4 Wochen (1.200 mg) als subkutane Injektion. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung von den Patient:innen nicht mehr vertragen wird. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate [1, 2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der G-BA im Rahmen einer erneuten Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die folgende zVT festgelegt (cf. Abschnitte 3.1.1, 3.1.2) [4]:

- Beobachtendes Abwarten

Die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens im Rahmen von klinischen Studien kann laut G-BA mit Hilfe einer Placebo-Gabe erfolgen. Diese zVT wurde bereits für die Erstbewertung im Jahr 2022 festgelegt und deren Umsetzung in der Studie CA209-274 durch den G-BA akzeptiert [5].

Im Rahmen der Zulassungsstudie CA209-274 erhielten die Patient:innen verblindet Nivolumab im Interventionsarm und Placebo im Kontrollarm. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Prüfarztes / der Prüfarztin festgelegt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Fragestellung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersucht.

Studientyp

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in der Indikation MIUC werden ausschließlich methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Berücksichtigte RCTs müssen dabei mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Datenquellen

Um geeignete Studien zur Beantwortung der Fragestellung zu finden, wurden eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sowie eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *Clinical Trials Information System* (CTIS), *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR) und dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) durchgeführt. Hierbei wurde die Studie CA209-274 als einzige relevante RCT identifiziert. Als Datenquellen dienen Auswertungen zum Datenschnitt vom 06.01.2025.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Beantwortung der definierten Fragestellung werden ausschließlich Studien eingeschlossen, die alle in Tabelle 4-3 (*cf.* Abschnitt 4.2.2) definierten Selektionskriterien erfüllen. Gemäß dem IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)-Methodenpapier wurden dabei ausschließlich Studien berücksichtigt, deren Population zu mindestens 80 % den Einschlusskriterien entsprach [6].

Die Selektionskriterien werden im Folgenden genauer betrachtet.

Population

Die Population umfasst erwachsene Patient:innen mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Intervention

Ein Einschluss von Studien erfolgt ausschließlich, wenn sowohl der Behandlungsalgorithmus als auch die Dosierung von Nivolumab den Angaben der Fachinformation von Opdivo® entsprechen [1, 2].

Vergleichstherapie

Die Definition des Einschlusskriteriums für die Vergleichstherapie erfolgte entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT:

- Beobachtendes Abwarten

Um als erfüllt angesehen zu werden, muss die Wirksamkeit und / oder Verträglichkeit der jeweiligen zVT in mindestens einem Studienarm untersucht werden. Die Anwendung muss dabei gemäß der deutschen Fachinformation bzw. gemäß dem deutschen Versorgungskontext erfolgen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in der bewertungsrelevanten Teilpopulation erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit.

In einer Studie muss für den Einschluss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben worden sein.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen.

Studientyp

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab werden ausschließlich RCTs herangezogen, die einen direkten Vergleich des Wirkstoffs mit der zVT ermöglichen.

Ergebnisdarstellung

Es werden ausschließlich Publikationen berücksichtigt, die ausreichende Informationen zur Beurteilung der Studienmethodik und der Ergebnisse in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien enthalten. Hierunter zählen u. a. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern. Zudem werden Meta-Analysen auf Grundlage von Studienrohdaten eingeschlossen.

Nicht berücksichtigt werden Konferenzbeiträge sowie Meta-Analysen auf Basis aggregierter Studiendaten, wie sie oftmals in systematischen Übersichtsarbeiten dargestellt werden.

Sprache

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung steht mit der Studie CA209-274 eine geeignete RCT für einen direkten Vergleich von Nivolumab mit der zVT zur Verfügung. Die Bewertung der Aussagekraft der Studie erfolgte unter Berücksichtigung des Studiendesigns und des Verzerrungspotentials der betrachteten Ergebnisse anhand der Kriterien der Modulvorlage. Die Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen wurde unter Abwägung der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit getroffen.

Da es sich um eine RCT handelt, entspricht die Studie CA209-274 dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus ist die Studie endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotential und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Behandlungseffekte von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
MORTALITÄT			
OS	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate)	N.A. vs. 59,43	Beträchtlicher Zusatznutzen
	HR [95 %-KI]	0,626 [0,437; 0,896]	
	p-Wert	0,0099	
MORBIDITÄT			
Rezidive			Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS	Mediane Zeit bis zum Rezidiv oder zum Tod (Monate)	55,49 vs. 8,41	
	HR [95 %-KI]	0,574 [0,417; 0,790]	
	p-Wert	0,0006	
Rezidivrate (ergänzende Darstellung)	Patient:innen mit Ereignis (%)	48,6 vs. 64,8	
	RR [95 %-KI]	0,75 [0,61; 0,92]	
	p-Wert	0,0068	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^a			
Fatigue	Median	4,90 vs. 3,78	
	HR [95 %-KI]	0,972 [0,708; 1,334]	
	p-Wert	0,8608	
Nausea und Erbrechen	Median	N.A. vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	1,347 [0,862; 2,104]	
	p-Wert	0,1911	
Schmerz	Median	9,69 vs. 4,76	
	HR [95 %-KI]	0,748 [0,539; 1,039]	
	p-Wert	0,0837	
Dyspnoe	Median	15,93 vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	1,166 [0,776; 1,751]	
	p-Wert	0,4603	
Schlaflosigkeit	Median	15,80 vs. 10,61	
	HR [95 %-KI]	0,723 [0,494; 1,058]	
	p-Wert	0,0952	
Appetitminderung	Median	15,93 vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	1,144 [0,767; 1,707]	
	p-Wert	0,5097	

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
Obstipation	Median	N.A. vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	0,877 [0,564; 1,363]	
	p-Wert	0,5596	
Diarrhoe	Median	N.A. vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	0,951 [0,614; 1,472]	
	p-Wert	0,8211	
<u>Allgemeiner Gesundheitszustand</u>			
EQ-5D-3L VAS ^b	Median	25,13 vs. 9,43	
	HR [95 %-KI]	0,625 [0,449; 0,869]	
	p-Wert	0,0245	
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT			
<u>EORTC QLQ-C30^a</u>			Kein Zusatznutzen belegbar
Körperliche Funktion	Median	16,43 vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	0,843 [0,570; 1,249]	
	p-Wert	0,3949	
Rollenfunktion	Median	8,31 vs. 5,55	
	HR [95 %-KI]	0,925 [0,657; 1,303]	
	p-Wert	0,6562	
Emotionale Funktion	Median	N.A. vs. 12,91	
	HR [95 %-KI]	0,780 [0,525; 1,158]	
	p-Wert	0,2176	
Kognitive Funktion	Median	7,66 vs. 8,61	
	HR [95 %-KI]	1,006 [0,708; 1,429]	
	p-Wert	0,9726	
Soziale Funktion	Median	15,64 vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	1,060 [0,723; 1,553]	
	p-Wert	0,7661	
Globaler Gesundheitszustand	Median	9,95 vs. 10,51	
	HR [95 %-KI]	0,942 [0,655; 1,355]	
	p-Wert	0,7467	
VERTRÄGLICHKEIT^c			Kein Zusatznutzen belegbar
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	9,49 vs. 15,01	
	HR [95 %-KI]	1,230 [0,875; 1,728]	
	p-Wert	0,2348	

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	N.A. vs. N.A.	
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,827 [0,566; 1,209] 0,3271	
Zum Therapieabbruch führende UE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	N.A. vs. N.A.	
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,943 [1,045; 3,616] 0,0327	
Datenschnitt 06.01.2025.			
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse			
a. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in Monaten b. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in Monaten c. In den Auswertungen wurden Ereignisse ausgeschlossen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Weiter wurden nur UE berücksichtigt, die bis 100 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten sind.			

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ einschließlich der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens dargestellt.

Mortalität

In der Studie CA209-274 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 37 % zugunsten von Nivolumab (*Hazard Ratio* (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,626 [0,437; 0,896]; $p = 0,0099$). Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren deutlich weniger Patient:innen im Nivolumab-Arm (37,1 %) als Patient:innen im Placebo-Arm (50,7 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit war im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht, wohingegen sie im Placebo-Arm 59,4 Monate betrug. Die klare Trennung der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt diesen positiven Behandlungseffekt, was sich auch in den Überlebensraten (64,3 % vs. 49,9 % zu Monat 60) widerspiegelt und auf einen langfristigen Effekt von Nivolumab hindeutet.

Fazit

In der Gesamtschau verlängert Nivolumab das Gesamtüberleben bedeutsam im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Zusammenfassend ergibt sich für die Nutzendimension **Mortalität** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Morbidität

Rezidive

In der Studie CA209-274 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, von über 42 % zugunsten von Nivolumab (HR [95 %-KI]: 0,574 [0,417; 0,790]; $p = 0,0006$). Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren bedeutend weniger Patient:innen im Nivolumab-Arm (48,6 %) als Patient:innen im Placebo-Arm (64,8 %) verstorben oder erlitten ein Rezidiv (*Relatives Risiko* (RR) [95 %-KI]: 0,75 [0,61; 0,92]; $p = 0,0068$). Hervorzuheben ist, dass auch der Anteil an Patient:innen mit Rezidiven außerhalb des Harntrakts (inkl. Fernmetastasen) bei der Behandlung mit Nivolumab deutlich reduziert war (37,9 % im Nivolumab-Arm vs. 52,8 % im Placebo-Arm). Rezidive außerhalb des Harntrakts sind in der Regel mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden.

Das mediane krankheitsfreie Überleben war im Nivolumab-Arm fast 7-mal höher als im Placebo-Arm (55,49 vs. 8,41 Monate). Bemerkenswert ist außerdem, dass das krankheitsfreie Überleben ab Monat 24 ein Plateau erreichte, was das kurative Potenzial von Nivolumab bestätigt. Insbesondere bedeutet dies, dass etwa die Hälfte der Patient:innen im Nivolumab-Arm kein Rezidiv mehr erlitten hat und keine weitere Therapie benötigte (im Gegensatz zu < 35% im Placebo-Arm).

Eine Kuration durch das Verhindern von Rezidiven ist das zentrale Therapieziel der adjuvanten Behandlung. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen ein einschneidendes und patientenrelevantes Ereignis. Es markiert in der Regel das Scheitern des ursprünglichen Heilungsversuchs und damit den Übergang in die palliative Behandlungssituation. Der durch Nivolumab erreichte Vorteil im Hinblick auf den Endpunkt Rezidive entspricht in diesem Kontext einer bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Symptomatik gemäß *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30) zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Im Umkehrschluss deutet dies darauf hin, dass die Symptomatik im Nivolumab-Arm mindestens vergleichbar zum Placebo-Arm ist.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte betrug 25,13 Monate im Nivolumab-Arm und 9,43 Monate im Placebo-Arm. Somit verlängerte sich die Zeit ohne eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Nivolumab im Vergleich zu Placebo um mehr als 15 Monate. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale* (EQ-5D-3L VAS) liegt

ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor (HR [95 %-KI]: 0,625 [0,449; 0,869]; $p = 0,0245$). Mit Nivolumab wird das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erleiden, im Vergleich zum passiven Placebo-Arm statistisch signifikant um ca. 38 % reduziert. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen.

Fazit

In der Gesamtschau zeigte Nivolumab eine ausgeprägte Reduktion der Rezidivrate und eine relevante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ mit einer gleichbleibenden Symptomatik gemäß dem validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30. Gleichzeitig konnte der allgemeine Gesundheitszustand der Patient:innen gemäß EQ-5D-3L VAS klinisch relevant im Vergleich zur Placebo-Gabe verbessert werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Nutzendimension **Morbidität** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Im Umkehrschluss deutet dies darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Nivolumab-Arm mindestens vergleichbar zum Placebo-Arm ist. Entsprechend bleibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen unter Behandlung mit der aktiven Immuntherapie Nivolumab gegenüber dem passiven Placebo-Arm über den gesamten Therapieverlauf erhalten. Dies ist aus klinischer Sicht besonders relevant, da es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um Patient:innen nach einer radikalen Zystektomie bzw. Ureterektomie mit Nephrektomie handelt. Nach kurativer Operation sind diese Patient:innen zwar noch immer als Hochrisiko-Patient:innen einzuschätzen, gelten aber als potenziell tumorfrei und als geheilt, solange kein Rezidiv auftritt. Insofern ist es als Erfolg zu werten, wenn eine zusätzliche Therapie (hier: Nivolumab), welche die Prognose der Patient:innen hinsichtlich dem Gesamtüberleben und dem Risiko für Rezidive signifikant verbessert, nicht mit einer Verschlechterung der Symptomatik und Lebensqualität verbunden ist.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegbar**.

Verträglichkeit

Für schwere unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich in der Studie CA209-274 kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Nivolumab lag für zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse (UE) (HR [95 %-KI]: 1,943 [1,045; 3,616]; $p = 0,0327$) vor. Therapieabbrüche (CTCAE Grad ≥ 3) erfolgten im Nivolumab-Arm

hauptsächlich aufgrund von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, während Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts den häufigsten Grund im Placebo-Arm darstellten. Dabei ist zu bedenken, dass der Vergleich von Nivolumab innerhalb der Studie entsprechend der zVT „Beobachtendes Abwarten“ gegenüber Placebo erfolgte. Unter Berücksichtigung des Vergleichs einer aktiv wirksamen Therapie gegenüber dem passiven Placebo-Arm stellt der beobachtete Nachteil von Nivolumab hinsichtlich der zum Therapieabbruch führenden UE die positiven Effekte von Nivolumab nicht infrage. Darüber hinaus fallen Patient:innen, die die Behandlung mit Nivolumab (ohne Rezidiv) abgebrochen haben, im Anschluss an die Behandlung per se auf beobachtendes Abwarten zurück. Bei der aktiven Therapie mit Nivolumab können die Patient:innen jedoch auch nach Abbruch weiterhin profitieren, da die therapeutischen Effekte über den Abbruch hinaus anhalten können. Zudem deutet die Evidenz darauf hin, dass die Patient:innen trotz häufigerer Therapieabbrüche aufgrund von UE keinen Nachteil in ihrer Lebensqualität aufwiesen.

Generell zeigte sich das bekannte und gut handhabbare Verträglichkeitsprofil von Nivolumab.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die Endpunktkategorie Verträglichkeit **nicht belegbar**.

Subgruppenanalyse

In der Gesamtschau ergaben sich über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppenmerkmale. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studie CA209-274 handelt es sich um eine multizentrische RCT. Insgesamt wurde die Studie an 170 Standorten in 30 Ländern angelegt. Mehr als die Hälfte aller Patient:innen wurde in Europa behandelt. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen sowie das Studiendesign legen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nahe. Da auch im Rahmen der Subgruppenanalysen keine abweichenden Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in Abhängigkeit der Region beobachtet wurden, ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das muskelinvasive Urothelkarzinom stellt, insbesondere bei Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko, eine aggressive Tumorerkrankung mit schlechter Prognose dar. Das Ziel der radikalen Resektion bei Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ist die Erreichung eines kurativen Therapieergebnisses. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen ein einschneidendes und patientenrelevantes Ereignis und markiert in der Regel das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und den Übergang in das palliative Therapiesetting, wodurch

nachfolgend meist eine dauerhafte Therapie erforderlich und die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigt wird. Im Umkehrschluss ist die adjuvante Behandlung somit die letzte Therapiemöglichkeit mit der zentralen Intention der Kuration. Nivolumab ist die erste systemische Immuntherapie, die in der adjuvanten Behandlung eine statistisch signifikante und klinische bedeutsame Verbesserung der Behandlungsergebnisse für Patient:innen mit MIUC zeigt.

Die im Dossier präsentierte Evidenz zeigt den therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Die zentralen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- **Gesamtüberleben:** Nivolumab führte zu einer bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Das Sterberisiko konnte signifikant und klinisch relevant um mehr als 37 % reduziert werden.
- **Rezidive:** Unter Nivolumab zeigte sich eine signifikante substanzielle Reduktion des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, von über 42 %. Das mediane krankheitsfreie Überleben verlängerte sich um nahezu vier Jahre auf 55,5 Monate. Besonders hervorzuheben ist das Plateau des krankheitsfreien Überlebens ab etwa Monat 24. Dies verdeutlicht das kurative Potenzial von Nivolumab in diesem Setting.
- **Lebensqualität:** Die Behandlung mit Nivolumab bewahrte gemäß EORTC QLQ-C30 die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß der EQ-5D-3L VAS. Die Reduktion der Rezidive und Verlängerung der Überlebenszeit erfolgten somit ohne relevante Einschränkung der Lebensqualität – ein entscheidender Aspekt bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens in der adjuvanten Therapiesituation.
- **Verträglichkeit:** Das Verträglichkeitsprofil entsprach den bekannten und erwarteten Charakteristika von Nivolumab.

Seit der Zulassung im Jahr 2022 hat sich Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert und wird heute in den relevanten Leitlinien als einzige adjuvante Therapieoption empfohlen. Durch Nivolumab konnte somit eine wichtige Versorgungslücke geschlossen und der Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert werden – vom passiven beobachtenden Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie, die die Prognose der Patient:innen nach der radikalen Resektion entscheidend verbessert.

Zusammenfassend bietet Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens, ausgedrückt durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens, eine Reduktion der Rezidivraten, den Erhalt der patientenberichteten Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Das Verträglichkeitsprofil ist bekannt und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut handhabbar.

Die Ergebnisse und die dazugehörigen Schlussfolgerungen zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verträglichkeit sind konsistent zu denen des Erstverfahrens aus dem Jahr 2022.

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die nach Fristablauf erneute Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Die Beantwortung dieser Fragestellung erfolgt im vorliegenden Modul 4 anhand der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudie CA209-274 zu patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Population

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert. Die Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ soll vor der Behandlung mit Nivolumab durch einen validierten Test bestätigt werden [1, 2].

In Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors handelt es sich bei der vollständigen Resektion um eine radikale Zystektomie (Harnblase) oder um eine Nephrektomie mit gleichzeitiger Ureterektomie (ableitende Harnwege).

Ein hohes Rezidivrisiko weisen Patient:innen auf, deren Tumor mit einem UICC-Stadium $\geq$ III klassifiziert wird bzw. bei denen Lymphknotenmetastasen vorliegen. Zudem haben auch Patient:innen, die zuvor bereits eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, nach allgemeinem Konsens ein hohes Rezidivrisiko, sofern der Tumor nach der Behandlung noch als $\geq$ ypT2 bewertet wird oder Lymphknotenmetastasen vorhanden sind (*cf.* Abschnitt 3.2.1).

Im Beschluss zur Erstbewertung von Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet im Jahr 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zwei Teilpopulationen unterschieden [3]:

- a) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq$ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind.
- b) Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq$ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Der G-BA hat die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation b) zeitlich bis zum 15.12.2025 befristet [3]. Da die Patientenpopulation a) explizit von der Befristung des Beschlusses ausgenommen wurde, wird im vorliegenden Nutzendossier zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf ausschließlich das zugrundeliegende Teilanwendungsgebiet b) betrachtet.

Intervention

Bei der zu bewertenden Intervention handelt es sich um Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des MIUC. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung alle 2 Wochen (240 mg) oder alle 4 Wochen (480 mg) als intravenöse Infusion oder alle 2 Wochen (600 mg) oder alle 4 Wochen (1.200 mg) als subkutane Injektion. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung von den Patient:innen nicht mehr vertragen wird. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate [1, 2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der G-BA im Rahmen einer erneuten Beratung gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die folgende zVT festgelegt (*cf.* Abschnitte 3.1.1, 3.1.2) [4]:

- Beobachtendes Abwarten

Die Operationalisierung des beobachtenden Abwartens im Rahmen von klinischen Studien kann laut G-BA mit Hilfe einer Placebo-Gabe erfolgen. Diese zVT wurde bereits für die Erstbewertung im Jahr 2022 festgelegt und deren Umsetzung in der Studie CA209-274 durch den G-BA akzeptiert [5].

Im Rahmen der Zulassungsstudie CA209-274 erhielten die Patient:innen verblindet Nivolumab im Interventionsarm und Placebo im Kontrollarm. Jegliche weitere medizinisch notwendige Intervention wurde symptomorientiert, individuell und nach Ermessen des Prüfarztes / der Prüfarztin festgelegt.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Fragestellung wird anhand der in Tabelle 4-2 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersucht.

Tabelle 4-2: Für die Nutzenbewertung herangezogene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)^a
Morbidität	Rezidive • DFS^a • Rezidivrate (ergänzend dargestellt) Symptomatik • EORTC QLQ-C30^b Allgemeiner Gesundheitszustand • EQ-5D-3L VAS^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• EORTC QLQ-C30^b
Verträglichkeit^a	• Jegliche UE (ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Zum Therapieabbruch führende UE
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DFS: <i>Disease-free survival</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i> ; OS: <i>Overall Survival</i> ; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i> a. Operationalisiert als die Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse b. Operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der jeweiligen EORTC QLQ-C30-Symptomskala um ≥ 10 Punkte c. Operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	

Studientyp

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab in der Indikation MIUC werden ausschließlich methodisch hochwertige RCTs (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Berücksichtigte RCTs müssen dabei mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

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.

Zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung werden ausschließlich Studien eingeschlossen, die alle in Tabelle 4-3 definierten Selektionskriterien erfüllen. Gemäß dem IQWiG-Methodenpapier wurden dabei ausschließlich Studien berücksichtigt, deren Population zu mindestens 80 % den Einschlusskriterien entsprach [6].

Tabelle 4-3: Selektionskriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Nr.	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)
1	Population	Erwachsene Patient:innen mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben	Population nicht wie definiert
2	Intervention	Nivolumab in Anwendung gemäß SmPC	Intervention nicht wie definiert

Nr.	Kriterium	Einschluss (E)	Ausschluss (A)
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten	Entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	---
6	Studientyp	RCT	Keine RCT
7	Ergebnisdarstellung	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien	Kein Volltext vorhanden; Studienregistereintrag ohne Ergebnisse; Konferenz-Abstract, Review, Monographie, redaktioneller Kommentar, Notiz, keine Primärstudien-daten verfügbar
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht auf Deutsch oder Englisch verfügbar
CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ; MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand-1</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SmPC: <i>Summary of Product Characteristics</i> ; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die Selektionskriterien werden im Folgenden genauer betrachtet.

Population

Die Population umfasst gemäß Abschnitt 4.2.1 erwachsene Patient:innen mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben.

Intervention

Ein Einschluss von Studien erfolgt ausschließlich, wenn sowohl der Behandlungsalgorithmus als auch die Dosierung von Nivolumab den Angaben der Fachinformation von Opdivo® entspricht [1, 2].

Vergleichstherapie

Die Definition des Einschlusskriteriums für die Vergleichstherapie erfolgt entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT:

- Beobachtendes Abwarten

Um als erfüllt angesehen zu werden, muss die Wirksamkeit und / oder Verträglichkeit der jeweiligen zVT in mindestens einem Studienarm untersucht werden. Die Anwendung muss dabei gemäß der deutschen Fachinformation bzw. gemäß dem deutschen Versorgungskontext erfolgen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Nivolumab in der bewertungsrelevanten Teilpopulation erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der

Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit. In einer Studie muss für den Einschluss mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben worden sein.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen.

Studientyp

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab werden ausschließlich RCTs herangezogen, die einen direkten Vergleich des Wirkstoffs mit der zVT ermöglichen.

Ergebnisdarstellung

Es werden ausschließlich Publikationen berücksichtigt, die ausreichende Informationen zur Beurteilung der Studienmethodik und der Ergebnisse in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien enthalten. Hierunter zählen u. a. Studienberichte, Volltextpublikationen in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellungen in Studienregistern. Zudem werden Meta-Analysen auf Grundlage von Studienrohdaten eingeschlossen.

Nicht berücksichtigt werden Konferenzbeiträge sowie Meta-Analysen auf Basis aggregierter Studiendaten, wie sie oftmals in systematischen Übersichtsarbeiten dargestellt werden.

Sprache

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

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 bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Suchoberfläche: Ovid) durchgeführt. Die sequenziellen Suchstrategien basierten dabei auf einer Kombination von Freitext und Begriffen der *Medical Subject Headings* (MeSH) bzw. analoger Konzepte, die entsprechend den jeweiligen Erfordernissen der einzelnen Datenbanken individuell adaptiert wurden. Da Nivolumab (Opdivo®) bereits in zahlreichen anderen onkologischen Indikationen zugelassen ist, erfolgte eine Einschränkung auf das relevante Anwendungsgebiet. Um dabei eine möglichst hohe Sensitivität zu erlauben, wurden mit Ausnahme eines RCT-Filters keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.

Die ausführliche Dokumentation der einzelnen Suchstrategien kann Anhang 4-A entnommen werden. Die Suche wurde am 25.09.2025 in der MEDLINE-Datenbank, der EMBASE-Datenbank und der Cochrane-Datenbank durchgeführt.

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.

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ebenfalls nach relevanten klinischen Studien von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gesucht. Im Rahmen dieser Recherche sollten alle laufenden sowie abgebrochenen und abgeschlossenen relevanten Studien identifiziert werden.

Studienregister

Für die Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Registry* (EU-CTR), dem *Clinical Trials Information System* (CTIS) und dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) wurden die Suchstrategien individuell entsprechend den jeweiligen Anforderungen entwickelt. Grundsätzlich basierten alle Strategien auf der Suche nach dem Wirkstoff Nivolumab in Verbindung mit einer Eingrenzung auf das vorliegende Anwendungsgebiet (adjuvante Behandlung des Urothel- bzw. Harnblasenkarzinoms). Es wurden keine weiteren Einschränkungen der Suchstrategie vorgenommen.

Die detaillierte Dokumentation der jeweiligen Suchstrategie ist Anhang 4-B zu entnehmen. Die Suche wurde für die Register *clinicaltrials.gov*, EU-CTR und ICTRP am 25.09.2025 durchgeführt, für CTIS am 20.11.2025.

Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche erfolgte zudem im *Clinical-Data*-Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). In beiden Ergebnisdatenbanken wurde ausschließlich nach Studien gesucht, die bereits durch die bibliografische Recherche bzw. die Suche in den Studienregistern identifiziert wurden.

Die Recherche im EMA-*Clinical-Data*-Suchportal erfolgte mit Hilfe der *Advanced Search* und über die Bezeichnung des Wirkstoffs („nivolumab“) im Suchfeld „*Active substance name / INN*“. Die Suche wurde am 25.09.2025 durchgeführt.

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.

Auf der Website des G-BA wurde nach relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung gesucht, die bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Nivolumab identifiziert wurden. Da im vorliegenden Dossier kein indirekter Vergleich durchgeführt wird, war keine weiterführende Suche erforderlich.

Die Suche auf der Website des G-BA wurde mit Hilfe der folgenden zwei Vorgehensweisen durchgeführt:

- Suchfunktion auf der Website www.g-ba.de
- Übersicht der Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>)

Neben der Wirkstoffbezeichnung („Nivolumab“) wurde nach dem Studienname bzw. der Studienidentifikationsnummer der in den vorherigen Suchen identifizierten Studien gesucht (z. B. NCT oder EU-CTR-Nummer). Die Suche erfolgte am 25.09.2025.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Treffer aus den medizinischen Datenbanken wurden nach der Entfernung von Dubletten basierend auf den definierten Selektionskriterien (*cf.* Abschnitt 4.2.2) im Zwei-Schritt-Verfahren geprüft und ausgewählt. Im ersten Schritt erfolgte dabei zunächst ein Titel-/Abstract-Screening, wobei die Treffer hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz bewertet wurden. Zudem wurden sämtliche Publikationen, bei denen eindeutig keine Volltextpublikation vorlag (z. B. Konferenzabstracts), direkt anhand des Kriteriums A7 ausgeschlossen. Konnte die Relevanz eines Treffers nicht anhand des Titels bzw. Abstracts evaluiert werden, erfolgte im zweiten Schritt die Sichtung des zugehörigen Volltexts. Die anhand des Volltexts ausgeschlossenen Treffer sind in Anhang 4-C dokumentiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Ergaben sich hinsichtlich der Einschätzung eines Treffers abweichende Beurteilungen, erfolgte eine Klärung im Rahmen eines abschließenden Konsensverfahrens durch die beteiligten Personen.

Suche in Studienregistern

Die Treffer aus der Suche in den Studienregistern wurden für das jeweilige Register separat evaluiert und mit Hilfe der zuvor definierten Kriterien selektiert (*cf.* Abschnitt 4.2.2). Als Grundlage für die Selektion dienten die in den Registern hinterlegten Studieninformationen. In Anhang 4-D sind sämtliche Treffer inklusive des jeweiligen Ausschlussgrunds dokumentiert.

Analog zur bibliographischen Suche erfolgte die Selektion der Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander. Ergaben sich hinsichtlich der Einschätzung eines Treffers abweichende Beurteilungen, wurden diese im Rahmen eines abschließenden Konsensverfahrens durch die beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienergebnisdatenbanken

Gemäß den formalen Vorgaben des G-BA erfolgte die Suche in den Studienergebnisdatenbanken ausschließlich für Studien, die bereits im Rahmen der bibliographischen Recherche bzw. der Suche in den Studienregistern identifiziert wurden (*cf.* Abschnitt 4.2.3.3). Entsprechend wurde bei der Suche keine Selektion durchgeführt. Auf eine Dokumentation der Ergebnisse wurde gemäß den Vorgaben der Nutzendossiervorlage verzichtet.

Suche auf der Website des G-BA

Analog zur Suche in den Studienregisterdatenbanken wurde auch die Suche auf der G-BA-Website auf Treffer beschränkt, die bereits im Rahmen der bibliographischen Recherche bzw.

der Suche in den Studienregistern identifiziert wurden (*cf.* Abschnitt 4.2.3.3). Folglich wurde auch hier keine Selektion durchgeführt. Auf eine Dokumentation der Ergebnisse wurde gemäß den Vorgaben der Nutzendossievorlage verzichtet.

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 Aussagekraft der im Dossier dargestellten Evidenz wurde auf Grundlage der oben beschriebenen Vorgaben sowie den in Anhang 4-F definierten Kriterien evaluiert. Die Aussagekraft wurde dabei sowohl auf Ebene der eingeschlossenen Studie als auch auf Ebene der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte bewertet.

Für die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wurden insbesondere die folgenden Faktoren berücksichtigt:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patient:innen und behandelnder Person,
- Mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder
- Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Die Einschätzung der Aussagekraft auf Endpunktebene basierte vorwiegend auf den Aspekten

- Verblindung der Endpunkterheber:innen,
- Umsetzung des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips,
- Ergebnisorientierte oder selektive Berichterstattung und
- Sonstigen Aspekten, die zur Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten.

Insgesamt erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotentials mit dem Ziel, die Aussagekraft der Evidenz zu bewerten und nicht um Daten aus der Bewertung auszuschließen.

Das Verzerrungspotential wurde zusammenfassend entweder als „hoch“ oder als „niedrig“ klassifiziert. Ein hohes Verzerrungspotential lag vor, wenn von einem verzerrenden Faktor eine maßgebliche Beeinflussung der Ergebnisse anzunehmen war bzw. nicht ausgeschlossen werden

konnte. Dies ist auch der Fall, wenn keine ausreichende Dokumentation vorliegt, die eine valide Einschätzung potenziell relevanter Verzerrungsaspekte erlaubt (z. B. fehlender Studienbericht). Gleichzeitig wurden zusätzliche Dokumente, wie bspw. Unterlagen der Zulassungsbehörden, im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotentials berücksichtigt. Ein niedriges Verzerrungspotential lag vor, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass eine maßgebliche Beeinflussung der Ergebnisse stattfand.

Bei einer RCT mit niedrigem Verzerrungspotential wird generell von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Wird das Verzerrungspotential einer RCT hingegen als hoch eingeschätzt, wird die Ergebnissicherheit insgesamt als mäßig bewertet. Bei Ergebnissen aus nicht-randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit angenommen.

Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) erfolgte anhand der qualitativen Aussagekraft der Nachweise in Verbindung mit der Anzahl vorliegender Studien und der Homogenität der beobachteten Effekte gemäß den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers [6].

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.

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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie CA209-274 werden im Abschnitt 4.3.1 erläutert. Die Darstellung und Bewertung der Studie folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14, CONSORT-Flow-Chart, cf. Anhang 4-E).

Da es sich bei der Studie CA209-274 um eine RCT handelt und ausschließlich diese Studie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, sind weitere Anforderungen wie bspw. die des TREND- bzw. STROBE-Statements nicht zu berücksichtigen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der Studie CA209-274 haben sich gegenüber der Erstbewertung nicht geändert und decken sich weiterhin mit den Studien- sowie Zulassungsdokumenten [7-9]. Dennoch werden die in der Erstbewertung herangezogenen Patientencharakteristika [3, 10] erneut in Abschnitt 4.3.1.2.1 vollständig dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens,

der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [11]. Dieser Nutzen soll vor allem für die Patient:innen relevante Endpunkte beeinflussen, d. h. Endpunkte, die berichten „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [6].

Alle in Tabelle 4-4 aufgeführten Zielgrößen stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz, die Operationalisierung und die Validität der Endpunkte werden in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

Tabelle 4-4: Übersicht über die für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
OS	Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache
Morbidität	
Rezidive	
DFS	Zeit bis zum ersten Auftreten eines Rezidivs ^a oder bis zum Tod jeglicher Ursache (ohne vorheriges Rezidiv ^a)
Rezidivrate (ergänzend dargestellt)	Anteil an Patient:innen mit Rezidiv ^a oder die ohne vorheriges Rezidiv verstarben
Symptomatik	
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Allgemeiner Gesundheitszustand	
EQ-5D-3L VAS	Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
Verträglichkeit^b	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	
SUE	Zeit bis zum jeweiligen Ereignis
Zum Therapieabbruch führende UE	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: Disease-free survival; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-3L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale; OS: Overall Survival; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	
a. Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts oder lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts oder Fernrezidiv	
b. Es werden ausschließlich UE betrachtet, die zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 100 Tage auftraten.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben (OS, *Overall Survival*) gilt in der Onkologie als unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und kann zuverlässig und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden [12].

Operationalisierung und Validität

Das OS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass der/die Patient/Patientin noch am Leben war. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber ohne *Follow-up* waren, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die Auswertung des OS erfolgte gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand einer Ereigniszeitanalyse (*cf.* Abschnitt 4.2.5.2.3).

Morbidität

Rezidive

Patientenrelevanz

Die adjuvante Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt mit einer kurativen Intention. Entsprechend ist das zentrale Therapieziel das Verhindern von Rezidiven. Rezidive gehen oftmals auf zunächst nicht erkennbare (okkulte) Mikrometastasen zurück, deren Eliminierung durch die adjuvante Behandlung erzielt werden soll [13]. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen ein einschneidendes und patientenrelevantes Ereignis. Es markiert in der Regel das Scheitern des ursprünglichen Heilungsversuchs und damit meist den Übergang in die palliative Behandlungssituation. Ein Rezidiv verschlechtert die Prognose der Patient:innen und erfordert unweigerlich neue Behandlungsentscheidungen, die mit einer erheblichen physischen und psychischen Belastung für Patient:innen einhergehen. Neben einer Vielzahl belastender krankheitsassoziierter Symptome, sind darüber hinaus Behandlungsoptionen in späteren Therapielinien wie in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Urothelkarzinoms oft mit ausgeprägten Nebenwirkungen assoziiert. Das Auftreten eines Rezidivs beeinträchtigt dementsprechend nicht nur die Lebensqualität erheblich, sondern schränkt auch die soziale und berufliche Teilhabe der Patient:innen ein. So hat das Auftreten eines Rezidiv gravierende Konsequenzen für die Patient:innen und ihren weiteren Krankheitsverlauf [14, 15].

Folglich ist für die Betroffenen nicht nur das Auftreten eines Rezidivs von Bedeutung, sondern insbesondere auch der Zeitraum bis zu dessen Eintreten. Die Verlängerung der krankheitsfreien Zeit geht meist mit einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand und dem Ausbleiben krankheitsassoziierter Symptome einher. Demzufolge ist es von besonderer Bedeutung, eine frühe Rezidivierung zu vermeiden. Die Bedeutung von Rezidiven für die Beurteilung von

Wirkstoffen im adjuvanten Therapiesetting wird sowohl von den Zulassungsbehörden als auch von den Fachgesellschaften hervorgehoben [16-18].

Zusammenfassend ist die Vermeidung wie auch die Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven und damit die Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für die Patient:innen von Relevanz, weshalb der Endpunkt Rezidive als patientenrelevant einzustufen ist. G-BA und IQWiG haben die Patientenrelevanz des Endpunkts sowohl bei der Erstbewertung als auch in einer Vielzahl anderer vorangegangener Nutzenbewertungen bestätigt [3, 19-32].

Operationalisierung und Validität

In der Studie CA209-274 wird ein Rezidiv als das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen (bestimmt durch standardisierte bildgebende Verfahren) betrachtet:

- **Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts:** jegliches Rezidiv eines nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem oder intermediärem Risiko sowie jedes neu aufgetretene invasive Urothelkarzinom im unteren oder oberen ableitenden Harntrakt (definiert als $\geq T2$), einschließlich Läsionen, die als zweites primäres Urothelkarzinom angesehen werden
- **Lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts:** jegliches Rezidiv im Weichteilgewebe des Beckens oder mit Beteiligung von Lymphknoten des Beckens unterhalb der Aortenbifurkation
- **Fernrezidiv:** jegliches nicht-lokales Rezidiv

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Operationalisierungen betrachtet:

- **Krankheitsfreies Überleben (DFS):** Die Auswertung des krankheitsfreien Überlebens erfolgte gemäß der präspezifizierten statistischen Methodik anhand einer Ereigniszeitanalyse (cf. Abschnitt 4.2.5.2.3). Das DFS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod jeglicher Ursache ohne vorheriges Rezidiv, je nachdem, was zuerst auftritt. Patient:innen ohne DFS-Ereignis werden wie folgt zensiert (entspricht dem prä-spezifizierten sekundären Zensierungsmechanismus im statistischen Analyseplan (SAP) [33]):
 - Patient:innen, bei denen keine Krankheitsbewertung vor Start der Studienmedikation stattfand, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
 - Patient:innen, bei denen keine Krankheitsbewertung nach der Randomisierung stattfand und die nicht verstorben sind, werden am Tag der Randomisierung zensiert.
 - Patient:innen, bei denen kein Rezidiv aufgetreten ist, die nicht gestorben sind und bei denen kein neues nicht-urotheliales Primärkarzinom aufgetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten vorhandenen Krankheitsbewertung zensiert.

- Patienten:innen, bei denen ein neues nicht-urotheliales Primärkarzinom aufgetreten ist und vorher oder am selben Tag kein Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts dokumentiert wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor oder am gleichen Tag der Diagnose des neuen nicht-urothelialen Primärkarzinoms zensiert
- Rezidivrate (ergänzende Darstellung): Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen, bei denen nach Randomisierung ein Rezidiv auftrat oder die ohne vorheriges Rezidiv verstorben waren. Diese wurde anhand einer binären Analyse analysiert (cf. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Der Endpunkt Rezidive ist als valide einzustufen, da er durch standardisierte bildgebende Verfahren objektiv erhoben wird und anhand eindeutiger Kriterien durch den/die Prüfarzt/Prüfärztin beurteilt und ausgewertet wird [34].

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Es handelt sich beim EORTC QLQ-C30 um ein etabliertes und validiertes Instrument, das vom G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt und zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde [20-23, 25, 26, 35-37].

Der EORTC QLQ-C30 besteht insgesamt aus 30 Items, die sich auf mehrere Kategorien verteilen [38, 39]:

- 5 funktionale Skalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion),
- 3 Symptomskalen (Fatigue, Nausea und Erbrechen, Schmerzen),
- eine Skala zum globalen Gesundheitszustand bzw. zur Lebensqualität sowie
- 6 Einzelitems (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, und finanzielle Schwierigkeiten)

Hierbei bewerteten die Patient:innen ihr Befinden auf einer Skala von 1 bis 4 bzw. von 1 bis 7 (globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität). Für die Auswertung erfolgt eine Transformation dieser Ergebnisse auf eine Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine verbesserte Funktion/Lebensqualität bzw. eine schlechtere Symptomatik bedeuten [38, 39].

Das Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt, da es nicht als patientenrelevant eingestuft wird.

Operationalisierung und Validität

In der Studie CA209-274 erfolgte die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu den in Tabelle 4-5 angegebenen Zeitpunkten jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation.

Die Symptomatik wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung der jeweiligen EORTC QLQ-C30-Symptomskala (Fatigue, Nausea und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe) um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (d.h. der letzten Messung vor der ersten Gabe der Studienmedikation), bewertet.

Die Auswertung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse (cf. Abschnitt 4.2.5.2.3). Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung wurden zum letzten auswertbaren Erhebungszeitpunkt der jeweiligen Symptomskala zensiert.

Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Patientenrelevanz

Der allgemeine Gesundheitszustand ist ein Endpunkt, der die Morbidität beschreibt. Gemäß der Verfo des G-BA wird der Endpunkt als patientenrelevant eingestuft [11].

Der EQ-5D-3L VAS erfasst die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands durch die Patient:innen und gibt Hinweise auf die Auswirkungen der Behandlung im Alltag, einschließlich funktionalem, emotionalem, sozialem und körperlichem Wohlbefinden. Nach kurativer radikaler Resektion gelten Patient:innen als potenziell tumorfrei, sind jedoch weiterhin mit möglichen Einschränkungen der Körperfunktionen und Unsicherheiten hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs konfrontiert. Die Stabilisierung oder Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands kann daher als relevanter Bestandteil des Therapieerfolgs der adjuvanten Behandlung angesehen werden. Es ist für die Patient:innen insbesondere bedeutsam, dass eine mögliche Verlängerung des Überlebens und die Reduktion von Rezidiven nicht mit vertretbaren Einbußen bei der Lebensqualität einhergehen.

Operationalisierung und Validität

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie CA209-274 anhand der VAS des EQ-5D-3L Fragebogens zu den in Tabelle 4-5 angegebenen Zeitpunkten, jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation, erhoben. Die Patient:innen bewerten dabei ihren Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht [40, 41].

Der allgemeine Gesundheitszustand wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline, bewertet.

Die Auswertung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D-3L VAS erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse (cf. Abschnitt 4.2.5.2.3). Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung wurden zum letzten auswertbaren Erhebungszeitpunkt zensiert.

Die Validität der EQ-5D-3L VAS wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren (einschließlich onkologischer Indikationen) durch den G-BA bestätigt [19, 23, 25, 26, 28, 35-37, 42, 43].

Tabelle 4-5: Erhebungszeitpunkte des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-3L VAS in der Studie CA209-274

Erhebungszeitpunkt ^a	EORTC QLQ-C30	EQ-5D-3L VAS
Bis 6 Monate (jeder 2. Zyklus)		
Zyklus 1, Tag 1 (Baseline)	X	X
Zyklus 3, Tag 1 (Woche 5)	X	X
Zyklus 5, Tag 1 (Woche 9)	X	X
Zyklus 7, Tag 1 (Woche 13)	X	X
Zyklus 9, Tag 1 (Woche 17)	X	X
Zyklus 11, Tag 1 (Woche 21)	X	X
Zyklus 13, Tag 1 (Woche 25)	X	X
Nach 6 Monaten (alle 6 Wochen)		
Zyklus 16, Tag 1 (Woche 31)	X	X
Zyklus 19, Tag 1 (Woche 37)	X	X
Zyklus 22, Tag 1 (Woche 43)	X	X
Zyklus 25, Tag 1 (Woche 49)	X	X
Nach der Behandlungsphase		
<i>Follow-up</i> Visiten 1 und 2	X	X
<i>Survival Follow-up</i> Visiten	---	X
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>		
a. jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen ist ein Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention auf das Befinden der Patient:innen direkt widerspiegelt. Gemäß der VerFO des G-BA wird der Endpunkt als patientenrelevant eingestuft [11].

Operationalisierung und Validität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CA209-274 anhand der Funktionsskalen und dem Item globaler Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebung und Auswertungen erfolgten analog zu EORTC (cf. Abschnitt 4.2.5.2.2).

Es handelt sich beim EORTC QLQ-C30 um ein etabliertes und validiertes Instrument, das vom G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wurde [20-23, 25, 26, 35-37].

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung von Arzneimitteln. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren UE und SUE, für Patient:innen unmittelbar erfahrbar und daher gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA unmittelbar patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Als UE werden, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse betrachtet, die bei Studienbeginn noch nicht vorlagen oder sich während der Studie verschlimmern. Als SUE werden Ereignisse betrachtet, die zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, eine Hospitalisierung erfordern oder zu einer Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen, zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung / Unfähigkeit führen, zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führen oder wichtige medizinische Ereignisse sind, die die Patient:innen gefährden.

Die UE wurden in der Studie CA209-274 ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation (für SUE bereits ab Screening) bis zum Studienabbruch, Tod oder bis zu 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Kodierung der UE wurde gemäß MedDRA Version 27.1 vorgenommen und der Schweregrad der UE nach den CTCAE Version 4 des *National Cancer Institut* (NCI) klassifiziert.

Die UE wurden anhand der Zeit zwischen erster Gabe der Studienmedikation und jeweiligem ersten Ereignis bewertet, wobei die folgenden UE-Hauptkategorien betrachtet werden:

- Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- SUE
- Zum Therapieabbruch führende UE

In diesen sind jedoch UE enthalten, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Folgende *Preferred Terms* (PT) aus der Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE für die vorliegenden UE-Auswertungen ausgeschlossen:

- Fortschreiten bösartiger Neubildungen
- Krebsschmerzen
- Rezidivierender Krebs
- Blasenkrebs rezidivierend
- Metastasen im zentralen Nervensystem
- Transitionales Zellkarzinom metastatisch
- Karzinom des Harntrakts *in situ*
- Tumorschmerzen

Die Auswertung der UE-Hauptkategorien erfolgte jeweils anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patient:innen noch am Leben waren oder 100 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Erfassung und Kategorisierung der UE erfolgte gemäß dem international anerkannten Standard mittels MedDRA und CTCAE des NCI und wird daher als valide betrachtet.

Die in der Studie CA209-274 a priori definierten UE von besonderem Interesse (UESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als *Standardised MedDRA Queries*, *SMQs*) wurden gemäß dem Inkrafttreten der Änderungen der Verfahrensordnung vom 17. Juli 2025 [44] im vorliegenden Nutzendossier nicht berücksichtigt.

4.2.5.2.3 Angewendete statistische Methoden

Analysepopulationen

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen basieren auf den folgenden, im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie CA209-274 präspezifizierten Analysepopulationen [33]:

- **ITT-Population:** Diese Population umfasst sämtliche randomisierte Patient:innen, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ gemäß *Interactive Voice Response System* (IVRS) aufweisen. Für die Auswertung wurden die Patient:innen dem Studienarm, in den sie randomisiert wurden, unabhängig von ihrer tatsächlichen Behandlung, zugeordnet. Die Auswertungen der Patientencharakteristika, des Gesamtüberlebens sowie der Rezidive basieren auf dieser Analysepopulation.
- **PRO-Population:** Diese Population umfasst alle Patient:innen der ITT-Population, für die ein Wert der patientenberichteten Skala von Interesse vor erster Gabe der Studienmedikation sowie mindestens ein Wert nach erster Gabe der Studienmedikation vorliegt. Die Auswertungen des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-3L VAS basieren auf dieser Analysepopulation.

- **Safety-Population:** Diese Population umfasst sämtliche randomisierte Patient:innen, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ gemäß IVRS aufweisen und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertung wurden die Patient:innen dem Studienarm ihrer tatsächlichen Behandlung zugeordnet. Die Auswertungen der Verträglichkeit basieren auf dieser Analysepopulation.

Methodik der durchgeführten Analysen

Sofern explizit erwähnt, wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (gemäß IVRS) berücksichtigt:

- Pathologischer Lymphknotenstatus (N+ vs. N0 / x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten)
- Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)

Ereigniszeitanalysen

Das *Hazard Ratio* (HR) mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. In der Analyse der patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS) wurde der Skalenwert zu Baseline als zusätzliche unabhängige Variable berücksichtigt. Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein 2-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt bzw. bei den patientenberichteten Endpunkten der p-Wert aus dem Cox-Regressionsmodell herangezogen. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.

Binäre Analysen

Für den Vergleich des Anteils der Patient:innen mit Ereignis zwischen den Behandlungsarmen wurde das relative Risiko (RR) mittels stratifizierter Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Zusätzlich wurden die stratifizierten Mantel-Haenszel-Schätzer der Risikodifferenz (RD) und des *Odds ratios* (OR) dargestellt. Die zugehörigen 95 %-KI wurden ebenfalls mittels Normalapproximation berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Für das vorliegende Dossier wurden folgende Zusatzanalysen durchgeführt, die der differenzierten Einordnung der Behandlungseffekte dienen.

OS

- Überlebensraten nach 3 bis 60 Monaten mit zugehörigen 95 %-KI berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
- Deskriptive Darstellung der Zensierungsgründe des OS (cf. Anhang 4-G)
- Deskriptive Darstellung der ersten systemischen Folgetherapie (cf. Anhang 4-G)
- Deskriptive Darstellung jeglicher antineoplastischen Folgetherapien (cf. Anhang 4-G)

Rezidive

- DFS-Raten nach 3 bis 60 Monaten mit zugehörigen 95 %-KI berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
- Deskriptive Darstellung der qualifizierenden Ereignisse des DFS
- Deskriptive Darstellung der Zensierungsgründe des DFS (cf. Anhang 4-G)

Symptomatik, allgemeiner Gesundheitszustand, und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Deskriptive Darstellung der Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt basierend auf der Anzahl der Patient:innen, von denen zum jeweiligen Zeitpunkt zu erwarten war, dass diese den Fragebogen ausfüllen. Hierbei gilt der EORTC QLQ-C30-Fragebogen als ausgefüllt, wenn mindestens die Hälfte der Items ausgefüllt wurde. Die Erhebung der Fragebögen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der/die Patient:in unter der Studientherapie (bis Woche 49) bzw. am Leben und in der Studie ist (Follow-up-Visiten).
- Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline (inklusive zugehöriger 95 %-KI) im Behandlungsverlauf (cf. Anhang 4-G)

Verträglichkeit

- Häufige UE nach SOC und PT (inkl. Subgruppenanalysen, cf. Anhang 4-G) analysiert mittels Ereigniszeitanalyse (cf. Abschnitt 4.2.5.2.3).
 - Jegliche UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens zehn Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten
 - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens zehn Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten
 - SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens zehn Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten
- Deskriptive Darstellung der zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (cf. Anhang 4-G)

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 4.3.1.3.1.2).

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.

Im vorliegenden Nutzendossier werden Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-6 aufgeführten Merkmale berichtet. Die Trennpunkte der Subgruppen waren *a priori* im Studienprotokoll bzw. im SAP definiert.

Tabelle 4-6: Liste der dargestellten Subgruppen inklusive der zugehörigen Trennpunkte bzw. der kategorialen Operationalisierung

Subgruppenmerkmal	Subgruppen
Demographische Charakteristika	
Alter ^a	< 65 Jahre
	≥ 65 Jahre
Geschlecht ^a	Weiblich
	Männlich
Region	USA
	Europa
	Asien
	ROW

Subgruppenmerkmal	Subgruppen
Schweregrad der Erkrankung	
Pathologisches Tumorstadium	pT0 – 2 pT3 pT4A Andere ^b
ECOG PS	0 1 2 ^b
Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung^c	
Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie	Ja Nein
Pathologischer Lymphknotenstatus ^a	N ⁺ N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten
CRF: <i>Case Report Form</i> ; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; ROW: <i>Rest of the World</i> ; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	
a. In Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG in der Erstbewertung als primär potenziell relevanter Effektmodifikator erachtet [10]	
b. Subgruppe beinhaltet weniger als 10 Patient:innen (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengenommen)	
c. Klassifikation gemäß klinischer Datenbank (CRF, <i>Case Report Form</i>)	

In Übereinstimmung mit dem IQWiG-Bericht der Erstbewertung werden die Subgruppenmerkmale *Alter*, *Geschlecht* und *pathologischer Lymphknotenstatus* als potenziell mögliche Effektmodifikatoren für die vorliegende erneute Nutzenbewertung herangezogen [10]. Zusätzlich werden *Region*, *Pathologisches Tumorstadium*, *ECOG PS* und der zweite Stratifizierungsfaktor der Randomisierung *Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie* betrachtet. Damit sind die Merkmale *Geschlecht*, *Alter*, *Krankheitsschwere beziehungsweise -stadium* und *Zentrums- und Ländereffekte* sowie die im Studienprotokoll präspezifizierten Stratifikationsfaktoren abgedeckt.

Alle Subgruppenanalysen der genannten Subgruppenmerkmale, inklusive derjenigen ohne signifikantem Interaktionsterm, sind im Anhang 4-G hinterlegt. Alle weiteren im Studien-SAP prä-spezifizierten Subgruppenanalysen, die nicht als bewertungsrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung angesehen werden, sind ebenfalls vollständig im Anhang 4-G zu finden.

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

Subgruppen mit weniger als 10 Patient:innen (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengefasst) wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Zudem wurde für jedes Subgruppenmerkmal jeweils nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn für den jeweiligen Endpunkt in mindestens einer der zugehörigen Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auftraten. Subgruppenanalysen für einzelne UE auf SOC- und PT-Ebene wurden nur dann durchgeführt, wenn in der Gesamtpopulation für das entsprechende UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag. Auswertungen für die Subgruppenanalysen für häufig auftretende jegliche UE (sowie SUE und schwere UE) nach SOC und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.

Zunächst wurden mögliche Effektunterschiede zwischen den Subgruppen mittels Interaktionstest bewertet. Hierfür wurde der p-Wert des Interaktionsterms aus einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den unabhängigen Variablen Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal herangezogen. In den Subgruppenanalysen der patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS) wurde der Skalenwert zu Baseline als zusätzliche unabhängige Variable berücksichtigt. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [6] liegt bei einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ eine mögliche Effektmodifikation vor. In diesem Fall werden die Ergebnisse getrennt nach Subgruppen im Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

Das *Hazard Ratio* (HR) mit zugehörigem 95 %-KI wurde in den jeweiligen Subgruppen mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. In der Analyse der patientenberichteten Endpunkte (Symptomatik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS) wurde der Skalenwert zu Baseline als zusätzliche unabhängige Variable berücksichtigt. Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen in den jeweiligen Subgruppen wurde ein zweiseitiger unstratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt bzw. bei den patientenberichteten Endpunkten der p-Wert aus dem Cox-Regressionsmodell herangezogen. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann mit Vorsicht zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich bzw. unverhältnismäßig zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind oder wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patient:innen umfasst. Die Ableitung separater Nutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis eines signifikanten Interaktionstests wäre daher mit

hoher Unsicherheit behaftet und wird nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppen-ergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

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

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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.*

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

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 4-7: 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 ^a	Therapiearme
CA209-274	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 23.03.2016 Datenschnitte: 27.08.2020 01.02.2021 08.09.2022 06.01.2025	240 mg Nivolumab Placebo
a. Detaillierte Informationen zu den durchgeführten und geplanten Datenschnitten und Interimsanalysen sind Tabelle 4-12 und Tabelle 4-15 zu entnehmen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Stand der Information ist der 25.09.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: 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.

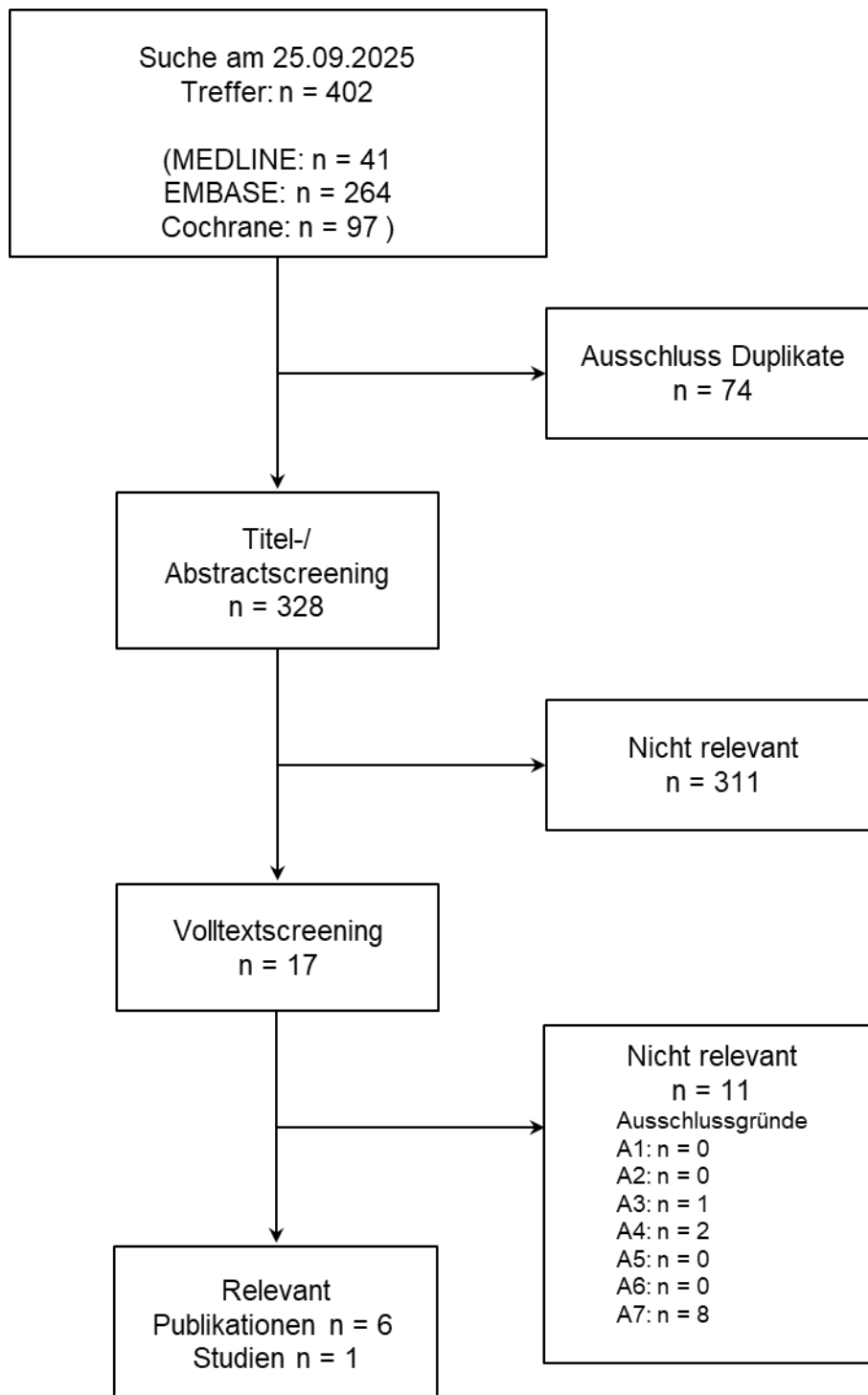


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stand der Information ist der 25.09.2025

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 4-7) 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 4-9: 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)
CA209-274	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT02632409 [45] <u>EU-CTR</u> : EudraCT-2014-003626-40 [46] <u>CTIS</u> : 2022-500630-29-0 [47] <u>WHO ICTRP</u> : [48-50]	ja	ja	laufend
CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform 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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Stand der Information ist der 25.09.2025 für die Register clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP und 20.11.2025 für CTIS.

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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CA209-274	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-821) [51] IQWiG Nutzenbewertung (A22-53) [10] G-BA Beschluss und tragende Gründe [3, 5]	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Information ist der 25.09.2025

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 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.3.2.6 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 4-11: 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])
CA209-274	ja	ja	nein	ja [8, 9]	ja [45-50]	ja Publikationen [52-57] Internetseite G-BA [3, 5, 10, 51]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.3.2.6 (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.						

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 4-12: 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
CA209-274	RCT, doppelblind, parallel, Placebo- kontrolliert, multi- zentrisch	Erwachsene Patient:innen mit muskelinvasiven Urothelkarzinom (MIUC) mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC und mit einer Tumorzell-PD- L1-Expression $\geq 1\%$ ^a	Nivolumab (N = 140) ^a Placebo (N = 142) ^a	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum Eintreten eines Rezidivs, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Prüfarztes oder der Patient:innen, maximal 12 Monate Nachbeobachtung: bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniser- klärung, <i>Lost-to follow-up</i> oder Studienende. Datenschnitt 27.08.2020 Datenschnitt 01.02.2021 Datenschnitt 08.09.2022 ^b Datenschnitt 06.01.2025 ^c	170 Standorte in 30 Ländern (Argenti- nien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, China, Kolumbien, Däne- mark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Süd- korea, Mexiko, Niederlande, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Schweiz; Taiwan, UK, USA) 3/2016 – laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> DFS <u>Sekundärer End-</u> <u>punkt:</u> OS <u>Verträglichkeitsend-</u> <u>punkte:</u> UE <u>Explorative End-</u> <u>punkte:</u> EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L VAS
DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i> ; MIUC: Muskelinvasives Urothelkarzinom; OS: <i>Overall survival</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis						
a. Die Studie CA209-274 umfasst ebenso Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (bzw. unbestimmter Expression). Diese sind jedoch nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung. Insgesamt wurden in der Studie 353 Patient:innen in den Nivolumab-Arm und 356 Patienten:innen in den Placebo-Arm randomisiert.						
b. Dieser Datenschnitt wurde gemäß Spezifikationen im Studienprotokoll ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie CA209-274 durchgeführt (cf Tabelle 4-15).						
c. Dieser Datenschnitt kann laut G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung nach Fristablauf herangezogen werden [58].						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nivolumab	Placebo	Behandlungsvoraussetzung
CA209-274	240 mg IV Q2W ^a	Placebo IV Q2W ^a	Die radikale Resektion (R0-Resektion) der Patient:innen muss innerhalb der letzten 120 Tage vor Randomisierung erfolgt sein.
IV: Intravenös; Q2W: alle 2 Wochen			
a. Die Behandlung der Patient:innen erfolgt bis zum Eintreten eines Rezidivs, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch der Studie, maximal jedoch für 12 Monate.			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)	Gesamt (N = 282)
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	64,4 (10,4)	65,9 (8,4)	65,2 (9,5)
Median	66,0	66,0	66,0
Min; Max	34; 92	45; 84	34; 92
Alterskategorien (n %)			
< 65 Jahre	67 (47,9)	61 (43,0)	128 (45,4)
≥ 65 und < 75 Jahre	49 (35,0)	59 (41,5)	108 (38,3)
≥ 75 und < 85 Jahre	22 (15,7)	22 (15,5)	44 (15,6)
≥ 75 Jahre	24 (17,1)	22 (15,5)	46 (16,3)
≥ 65 Jahre	73 (52,1)	81 (57,0)	154 (54,6)
Geschlecht (n %)			
Männlich	101 (72,1)	112 (78,9)	213 (75,5)
Weiblich	39 (27,9)	30 (21,1)	69 (24,5)
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	73,1 (16,6)	74,7 (14,8)	73,9 (15,7)
Median	71,2	72,6	71,8
Min; Max	44,3; 121,8	45,1; 140,0	44,3; 140,0
Raucherstatus (n %)			
Früher / Gegenwärtig	96 (68,6)	101 (71,1)	197 (69,9)
Nie geraucht	42 (30,0)	40 (28,2)	82 (29,1)
Unbekannt	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,1)
Abstammung (n %)			
Weiß	104 (74,3)	109 (76,8)	213 (75,5)

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)	Gesamt (N = 282)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	2 (1,4)	2 (0,7)
Asiatisch	33 (23,6)	28 (19,7)	61 (21,6)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (0,7)	0	1 (0,4)
Andere	2 (1,4)	2 (1,4)	4 (1,4)
Nicht berichtet	0	1 (0,7)	1 (0,4)
Ethnie (n %)			
Hispanisch oder Latino	4 (2,9)	5 (3,5)	9 (3,2)
Nicht hispanisch oder Latino	57 (40,7)	61 (43,0)	118 (41,8)
Nicht berichtet	79 (56,4)	76 (53,5)	155 (55,0)
Land nach geographischer Region (n %)			
USA	17 (12,1)	24 (16,9)	41 (14,5)
Vereinigte Staaten	17 (12,1)	24 (16,9)	41 (14,5)
Europa	73 (52,1)	70 (49,3)	143 (50,7)
Österreich	7 (5,0)	7 (4,9)	14 (5,0)
Belgien	1 (0,7)	0	1 (0,4)
Dänemark	3 (2,1)	5 (3,5)	8 (2,8)
Frankreich	11 (7,9)	5 (3,5)	16 (5,7)
Deutschland	10 (7,1)	9 (6,3)	19 (6,7)
Großbritannien	3 (2,1)	4 (2,8)	7 (2,5)
Griechenland	5 (3,6)	5 (3,5)	10 (3,5)
Irland	4 (2,9)	4 (2,8)	8 (2,8)
Italien	3 (2,1)	6 (4,2)	9 (3,2)
Niederlande	1 (0,7)	4 (2,8)	5 (1,8)
Polen	0	1 (0,7)	1 (0,4)
Rumänien	8 (5,7)	5 (3,5)	13 (4,6)
Russische Föderation	2 (1,4)	5 (3,5)	7 (2,5)
Spanien	12 (8,6)	10 (7,0)	22 (7,8)
Schweden	1 (0,7)	0	1 (0,4)
Schweiz	2 (1,4)	0	2 (0,7)
Asien	33 (23,6)	28 (19,7)	61 (21,6)
China	14 (10,0)	15 (10,6)	29 (10,3)
Japan	11 (7,9)	8 (5,6)	19 (6,7)
Südkorea	3 (2,1)	4 (2,8)	7 (2,5)
Taiwan	5 (3,6)	1 (0,7)	6 (2,1)
Rest der Welt	17 (12,1)	20 (14,1)	37 (13,1)
Argentinien	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,1)

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)	Gesamt (N = 282)
Australien	4 (2,9)	3 (2,1)	7 (2,5)
Brasilien	1 (0,7)	4 (2,8)	5 (1,8)
Kanada	5 (3,6)	4 (2,8)	9 (3,2)
Chile	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,1)
Kolumbien	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Israel	3 (2,1)	2 (1,4)	5 (1,8)
Mexiko	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,1)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ECOG PS (n %)			
0	86 (61,4)	85 (59,9)	171 (60,6)
1	51 (36,4)	53 (37,3)	104 (36,9)
2	3 (2,1)	4 (2,8)	7 (2,5)
Tumorursprung (n %)			
Harnblase	113 (80,7)	117 (82,4)	230 (81,6)
Nierenbecken	19 (13,6)	14 (9,9)	33 (11,7)
Ureter	8 (5,7)	11 (7,7)	19 (6,7)
Andere seltene histologische Varianten (n %)			
Vorhanden	62 (44,3)	62 (43,7)	124 (44,0)
Fehlend	78 (55,7)	80 (56,3)	158 (56,0)
Art der anderen seltenen histologischen Varianten (n %)			
Keine	78 (55,7)	80 (56,3)	158 (56,0)
Adenokarzinom	21 (15,0)	18 (12,7)	39 (13,8)
Plattenepithelkarzinom	20 (14,3)	13 (9,2)	33 (11,7)
Kleinzelliges Karzinom	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,1)
Mikropapillarisch	8 (5,7)	12 (8,5)	20 (7,1)
Eingenistet	2 (1,4)	2 (1,4)	4 (1,4)
Plasmazytoid	0	1 (0,7)	1 (0,4)
Sarkomatoid	6 (4,3)	8 (5,6)	14 (5,0)
Andere	4 (2,9)	6 (4,2)	10 (3,5)
Zeit von der ersten Krankheitsdiagnose bis zur Randomisierung (n %)			
< 1 Jahr	132 (94,3)	129 (90,8)	261 (92,6)
≥ 1 Jahr	8 (5,7)	13 (9,2)	21 (7,4)
Pathologisches Stadium bei Resektion (n %)			
Tumorstadium			
pTx	4 (2,9)	0	4 (1,4)
pT0	3 (2,1)	3 (2,1)	6 (2,1)

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)	Gesamt (N = 282)
pTis	0	0	0
pT1	4 (2,9)	2 (1,4)	6 (2,1)
pT2	19 (13,6)	26 (18,3)	45 (16,0)
pT3	87 (62,1)	83 (58,5)	170 (60,3)
pT4A	23 (16,4)	27 (19,0)	50 (17,7)
Nicht berichtet	0	1 (0,7)	1 (0,4)
Lymphknotenstatus und Anzahl entfernter Lymphknoten			
N0/X mit < 10 entfernten Lymphknoten	38 (27,1)	38 (26,8)	76 (27,0)
N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten	42 (30,0)	38 (26,8)	80 (28,4)
N1	29 (20,7)	33 (23,2)	62 (22,0)
N2	28 (20,0)	26 (18,3)	54 (19,1)
N3	3 (2,1)	7 (4,9)	10 (3,5)
Hämoglobin (n %)			
< LLN	7 (5,0)	14 (9,9)	21 (7,4)
≥ LLN	132 (94,3)	125 (88,0)	257 (91,1)
Nicht berichtet	1 (0,7)	3 (2,1)	4 (1,4)
Kreatinin-Clearance (n %)			
< 30 ml/min	2 (1,4)	3 (2,1)	5 (1,8)
≥ 30 und ≤ 60 ml/min	52 (37,1)	57 (40,1)	109 (38,7)
≥ 60 ml/min	84 (60,0)	79 (55,6)	163 (57,8)
Nicht berichtet	2 (1,4)	3 (2,1)	5 (1,8)
Tumorzell-PD-L1-Expression (n %)^a			
≥ 1 % und < 5 %	29 (20,7)	35 (24,6)	64 (22,7)
≥ 5 %	110 (78,6)	105 (73,9)	215 (76,2)
Nicht berichtet	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Vorherige neoadjuvante Therapie (n %)			
Ja	61 (43,6)	62 (43,7)	123 (43,6)
Nein	79 (56,4)	80 (56,3)	159 (56,4)
Vorherige Cisplatin-Therapie (n %)			
Ja	57 (40,7)	61 (43,0)	118 (41,8)
Nein	83 (59,3)	81 (57,0)	164 (58,2)
Grund dafür keine vorherige Cisplatin-Therapie erhalten zu haben (n %)			
Fehlende Bereitschaft (unwillig)	51 (36,4)	46 (32,4)	97 (34,4)
Nicht geeignet aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion	19 (13,6)	22 (15,5)	41 (14,5)
Nicht geeignet aufgrund von Neuropathie	0	1 (0,7)	1 (0,4)

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)	Gesamt (N = 282)
Nicht geeignet aufgrund von Hörverlust	1 (0,7)	4 (2,8)	5 (1,8)
Nicht geeignet aufgrund von eingeschränktem PS	4 (2,9)	5 (3,5)	9 (3,2)
Nicht geeignet aufgrund von eingeschränkter Herzfunktion	3 (2,1)	2 (1,4)	5 (1,8)
Andere Gründe	4 (2,9)	0	4 (1,4)
Nicht berichtet	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Zeit von der radikalen Resektion bis zur Randomisierung (n %)			
0 und ≤ 30 Tage	1 (0,7)	0	1 (0,4)
> 30 und ≤ 60 Tage	35 (25,0)	28 (19,7)	63 (22,3)
> 60 und ≤ 90 Tage	57 (40,7)	66 (46,5)	123 (43,6)
> 90 und ≤ 120 Tage	46 (32,9)	41 (28,9)	87 (30,9)
> 120 Tage	1 (0,7)	7 (4,9)	8 (2,8)
ITT-Population; Datenschnitt 27.08.2020			
ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; LLN: <i>Lower limit of normal</i> ; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; SD: Standardabweichung;			
a. Bei einem Patienten im Placebo-Arm wurde gemäß klinischer Datenbank (im Gegensatz zum IVRS) ein PD-L1-Expressionsstatus von < 1 % berichtet.			

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

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine multizentrische, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte RCT mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms zu untersuchen. Die Studie umfasst Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, die nach vollständiger Resektion (radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie) ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

Im Interventionsarm erhielten die Patient:innen innerhalb von 120 Tagen nach der radikalen Resektion alle 2 Wochen 240 mg Nivolumab intravenös. Patient:innen im Kontrollarm erhielten eine entsprechende Placebo-Gabe, die ebenfalls alle 2 Wochen intravenös appliziert wurde. Die Behandlung der Patient:innen erfolgte bis zum Eintreten eines Rezidivs, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch der Studie, maximal jedoch für 12 Monate.

Studienpopulation

Die Studie CA209-274 umfasst Patient:innen,

- die eine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten haben und deren Tumor als ypT2 – ypT4a oder ypN+ klassifiziert wurde *oder*
- die keine neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten haben und deren Tumor als pT3 – pT4a oder pN+ klassifiziert wurde und die nicht für eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin in Frage kamen oder diese ablehnten.

Die Patient:innen der Studie sollten innerhalb von 120 Tagen nach der radikalen Resektion 1:1 in die Studienarme randomisiert werden. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem pathologischen Lymphknotenstatus (N+ vs. N0/X mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten), der Tumorzell-PD-L1-Expression ($\geq 1\%$, $< 1\%$ / unbestimmt) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie. Es wurden 1.075 Patient:innen gescreent und 709 Patient:innen randomisiert; 353 Patient:innen wurden dem Nivolumab-Arm und 356 Patient:innen dem Placebo-Arm zugeordnet.

Gemäß Zulassung sind nur die Patient:innen für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, die eine mittels eines validierten Tests bestätigte Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufwiesen. Dies trifft entsprechend für 140 Patient:innen im Nivolumab-Arm und 142 Patient:innen im Placebo-Arm zu (ITT-Population, cf. Abschnitt 4.2.5.2.3).

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patient:innen sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen (cf. Tabelle 4-14:). Die Patient:innen waren im Mittel 65 Jahre alt. Die deutliche Mehrheit der Patientenpopulation bestand aus Männern – der Anteil von Frauen war mit 28 % im Nivolumab-Arm etwas höher als mit 21 % im Placebo-Arm. Der Großteil der Patientenpopulation war weißer Abstammung. Der Anteil der Patient:innen mit Tumorausprung in der Harnblase lag bei ca. 82 %, der Anteil derer mit Tumorausprung im Nierenbecken lag bei ca. 12 % und der Anteil derer mit Tumorausprung im Ureter lag bei ca. 7 %. Etwa 42 % der Patient:innen hatten eine vorherige Cisplatin-Therapie erhalten.

Datenschnitte

Die durchgeführten Datenschnitte der Studie CA209-274 für die Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-15: Übersicht über die durchgeführten Datenschnitte für die Patient:innen der Studie CA209-274 mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Datum des Datenschnitts	Datum des DBL	Anlass ^a
27.08.2020	13.04.2021	<u>Erste prä-spezifizierte Interimsanalyse für das DFS^b:</u> Durch Erreichen der vordefinierten Signifikanzschwelle von DFS konnte gemäß Studienprotokoll diese Analyse als finale DFS-Analyse klassifiziert werden. Dieser Datenschnitt ist die Grundlage für die in dieser erneuten Nutzenbewertung dargestellten Patientencharakteristika.
01.02.2021	19.05.2021	<u>Erste prä-spezifizierte Interimsanalyse für das OS^c:</u> Die erforderliche Signifikanzschwelle für das OS gemäß Studienprotokoll wurde nicht erreicht.
06.01.2025	03.02.2025	<u>Zweite prä-spezifizierte Interimsanalyse für das OS^{d,e}:</u> Die erforderliche Signifikanzschwelle für das OS gemäß Studienprotokoll wurde nicht erreicht. Dieser Datenschnitt ist die Grundlage für die in dieser erneuten Nutzenbewertung dargestellten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte ^e .
DBL: Data Base Lock; DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); OS: Overall survival a. Dargestellt sind ausschließlich alle durchgeführten Datenschnitte der Studie CA209-274 für Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %. Ein weiterer Datenschnitt (2. Interimsanalyse OS) wurde gemäß den Spezifikationen im Studienprotokoll für die Gesamtpopulation der Studie CA209-274 am 08.09.2022 (DBL 20.10.2022) durchgeführt. b. Erratum zum Datenschnitt 17.07.2020 mit DBL 27.08.2020 c. Erratum zum Datenschnitt 18.12.2020 mit DBL 01.02.2021 d. Gemäß dem Protokoll-Amendment 06 vom 28. Februar 2024 wurde der Zeitpunkt des Datenschnitts auf ca. 5 Jahre nach Randomisierung des/der letzten Patient:in fixiert e. Dieser Datenschnitt kann laut G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung nach Fristablauf herangezogen werden [58]		

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Gemäß Studienprotokoll sollten alle Patient:innen bis zum Eintreten eines Rezidivs, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch der Studie, maximal jedoch für 12 Monate behandelt werden.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 betrug die mediane Behandlungsdauer 10,6 Monate im Nivolumab-Arm bzw. 6,5 Monate im Placebo-Arm (*cf.* Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Übersicht über Behandlungs- und Beobachtungsdauern - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CA209-274	Nivolumab	Placebo
Behandlungsdauer (Monate) (Safety-Population)^a		
Mittelwert (SD)	7,87 (4,48)	7,02 (4,42)
Median	10,61	6,51
Min – Max	0,0 – 12,5	0,0 – 12,0
Beobachtungsdauern (Monate)		
<i>OS (ITT-Population)^b</i>		
Mittelwert (SD)	52,59 (32,21)	43,62 (33,45)

CA209-274	Nivolumab	Placebo
Median	61,16	35,84
Min – Max	0,4 – 102,4	0,0 – 102,6
<i>Rezidive (ITT-Population)^c</i>		
Mittelwert (SD)	31,71 (24,93)	21,20 (23,92)
Median	25,79	8,00
Min – Max	0,0 – 70,8	0,0 – 80,7
<i>Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (PRO-Population)^d</i>		
Mittelwert (SD)	11,27 (5,09)	10,32 (5,22)
Median	13,83	10,18
Min – Max	1,0 – 16,9	1,0 – 25,1
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS (PRO-Population)^e</i>		
Mittelwert (SD)	46,16 (31,98)	40,98 (33,07)
Median	46,00	33,08
Min – Max	1,0 – 100,4	1,0 – 102,6
<i>UE (Safety-Population)^f</i>		
Mittelwert (SD)	11,00 (4,74)	10,06 (4,79)
Median	13,93	9,82
Min – Max	0,4 – 15,8	0,5 – 15,4
Datenschnitt 06.01.2025 EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i>; ITT: <i>Intention to treat</i>; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl an Patient:innen; OS: <i>Overall survival</i>; PRO: <i>Patient-reported outcome</i>; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis a. Zeit zwischen erster und letzter Dosis der Studienmedikation b. Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache oder letzter Zeitpunkt für den bekannt war, dass der/die Patient/Patientin noch am Leben war. c. Zeit zwischen Randomisierung und DFS-Ereignis bzw. Zensierung gemäß Abschnitt 4.2.5.2.2 d. Zeit zwischen Randomisierung und letzter nicht-fehlender EORTC QLQ-C30 Dokumentation e. Zeit zwischen Randomisierung und letzter nicht-fehlender EQ-5D-3L VAS Dokumentation f. Zeit zwischen Randomisierung und 100 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder letzter Zeitpunkt für den bekannt war, dass der/die Patient/Patientin noch am Leben war (je nachdem was zuerst eintritt).		

Beobachtungsdauer

Gemäß Studienprotokoll mussten Patient:innen für mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie beobachtet werden. Insgesamt sind zwei umfassende *Follow-up*-Besuche geplant. Der erste *Follow-up*-Besuch (FU1) erfolgte etwa 35 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis oder zeitgleich mit dem Datum des Absetzens (± 7 Tage), wenn das Datum des Absetzens mehr als 35 Tage nach der letzten Dosis lag. Der zweite *Follow-up*-Besuch (FU2) erfolgte etwa 80 Tage (± 7 Tage) nach FU1.

Auf die Nachuntersuchung FU2 folgt eine Nachbeobachtungsphase (*Survival Follow-up*), in der alle 3 Monate (± 7 Tage) der Vitalstatus (lebendig / tot) und ein mögliches Fortschreiten der Krankheit bis zum Tod bestimmt wird, es sei denn, die Patient:innen hatten ihre

Zustimmung zur Studie zurückgezogen, das Ende der Studie erreicht oder sie waren aus sonstigen Gründen *Lost to follow-up*.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 betrug die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS 61,2 Monate im Nivolumab-Arm und 35,8 Monate im Placebo-Arm.

Der Patientenfluss der Studie CA209-274 ist in Abbildung 4-5 dargestellt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 waren keine Patient:innen mehr unter Behandlung und noch 64 Patient:innen im Nivolumab-Arm bzw. 46 Patient:innen im Placebo-Arm in der Studie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie CA209-274 lassen sich aufgrund des Studiendesigns sowie der Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Anwendung von Nivolumab entspricht der Zulassung.

Zusammenfassend ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4-17: 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			
CA209-274	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuteilung der Patient:innen auf die Behandlungsarme der Studie CA209-274 erfolgte randomisiert über das IVRS, sodass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Sowohl die Patient:innen also auch die

Prüfärzt:innen waren verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, vor.

Das Verzerrungspotential der Studie CA209-274 wird daher 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität – Rezidive	Morbidität – EORTC QLQ-C30	Morbidität – EQ-5D-3L VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30	Verträglichkeit
CA209-274	ja	ja	ja	ja	ja	ja
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i>						

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter 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 Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
CA209-274	In der Studie CA209-274 ist das OS definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass der/die Patient:in noch am Leben war. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber ohne Follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <u>Hauptanalyse</u> Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. <u>Zusatzanalysen:</u> • Überlebensraten nach 3 bis 60 Monaten mit zugehörigen 95 %-KI berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode • Deskriptive Darstellung der Zensierungsgründe^a • Deskriptive Darstellung der ersten systemischen Folgetherapie^a • Deskriptive Darstellung jeglicher antineoplastischen Folgetherapien^a Für die Auswertungen des Endpunktes OS wurde die ITT-Population herangezogen.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall survival);	
a. Die Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das OS 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
CA209-274	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

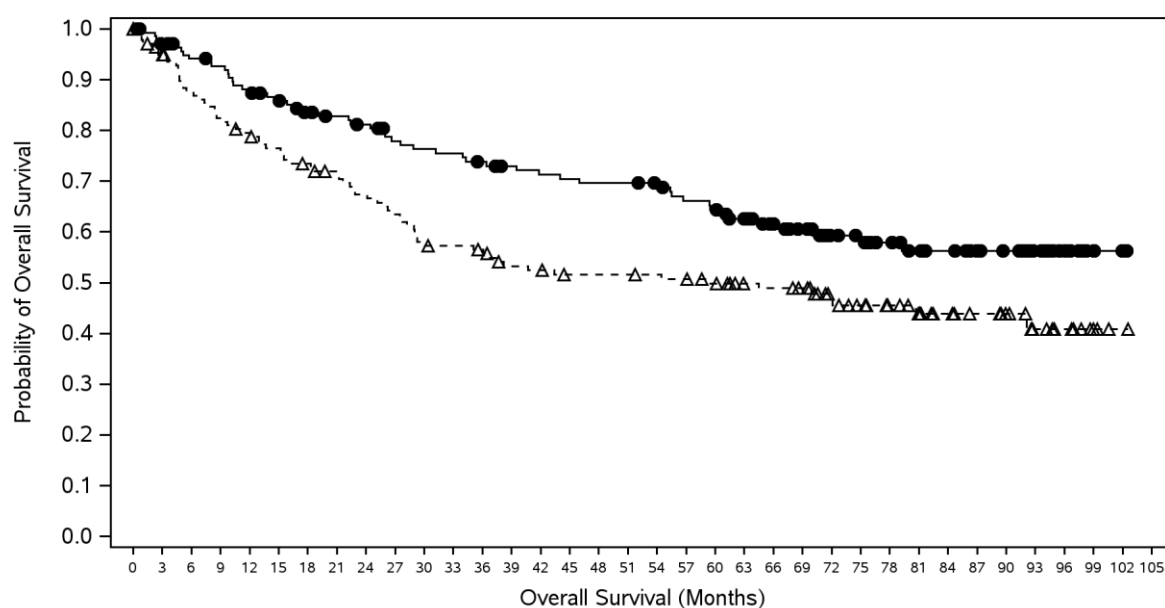
Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet, wobei eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewährleistet war. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse

CA209-274	Nivolumab			Placebo			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Gesamtüberleben								
OS	140	52 (37,1)	N.A. [70,01; N.A.]	142	72 (50,7)	59,43 [29,14; N.A.]	0,626 [0,437; 0,896]	0,0099
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> ; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall survival</i>)								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley								
b. HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell und p-Wert des Log-Rank-Tests, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N ⁺ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS								



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

142 131 119 112 107 102 97 93 87 82 74 73 71 65 64 61 61 61 60 59 56 51 50 48 40 36 31 27 22 19 16 11 8 3 1 0
(0) (4) (6) (6) (7) (8) (9) (11) (11) (11) (11) (12) (13) (15) (15) (17) (17) (17) (18) (18) (20) (25) (25) (27) (33) (36) (41) (44) (49) (52) (55) (59) (62) (67) (69) (70)

Nivolumab

140 133 127 124 117 113 107 104 101 95 93 92 89 86 84 83 82 82 80 75 73 67 60 54 45 43 36 32 30 26 23 17 9 4 1 0
(0) (3) (5) (6) (6) (8) (11) (13) (14) (16) (16) (17) (19) (19) (19) (19) (19) (21) (22) (22) (26) (32) (37) (45) (47) (53) (56) (58) (62) (65) (71) (79) (84) (87) (88)

--△-- Placebo (events: 72/142), median and 95% CI: 59.43 (29.14, N.A.)

—●— Nivolumab (events: 52/140), median and 95% CI: N.A. (70.01, N.A.)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.626 (0.437, 0.896); p-value: 0.0099

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS in der Studie CA209-274 (ITT-Population, Datenschnitt 06.01.2025)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CA209-274 – Zusatzanalyse: Überlebensraten

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)
	Überlebensrate (%) [95 %-KI]	Überlebensrate (%) [95 %-KI]
Erhebungszeitpunkt		
3 Monate	97,1 [92,5; 98,9]	95,0 [89,7; 97,6]
6 Monate	94,1 [88,6; 97,0]	87,6 [80,8; 92,1]
9 Monate	92,6 [86,8; 96,0]	82,5 [75,0; 87,9]
12 Monate	87,4 [80,5; 92,0]	79,5 [71,7; 85,4]
18 Monate	83,6 [76,1; 88,9]	73,5 [65,2; 80,1]
24 Monate	81,2 [73,4; 86,9]	67,4 [58,7; 74,6]
36 Monate	73,8 [65,3; 80,6]	56,5 [47,6; 64,4]
48 Monate	69,6 [60,8; 76,8]	51,6 [42,7; 59,8]
60 Monate	64,3 [55,2; 72,1]	49,9 [41,0; 58,1]
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025		
ITT: <i>Intention to treat</i> ; KI: Konfidenzintervall		

Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren 37,1 % der Patient:innen im Nivolumab-Arm und 50,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm verstorben. Die mediane Überlebenszeit war zu diesem Zeitpunkt im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht und im Placebo-Arm betrug sie 59,4 Monate. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine klare Trennung zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt OS liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab vor (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,437; 0,896]; $p = 0,0099$). Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Überlebensraten bestätigen das Ergebnis.

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Rezidive – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Rezidive

Studie	Operationalisierung
CA209-274	In der Studie CA209-274 wird ein Rezidiv als das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen (bestimmt durch standardisierte bildgebende Verfahren oder pathologische Untersuchungen) betrachtet: • Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts: jegliches Rezidiv eines nicht muskelinvasiven Urothelkarzinoms mit hohem oder intermediärem Risiko sowie jedes neu aufgetretene invasive Urothelkarzinom im unteren oder oberen ableitenden Harntrakt (definiert als $\geq T2$), einschließlich Läsionen, die als zweites primäres Urothelkarzinom angesehen werden • Lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts: jegliches Rezidiv im Weichteilgewebe des Beckens oder mit Beteiligung von Lymphknoten des Beckens unterhalb der Aortenbifurkation • Fernrezidiv: jegliches nicht-lokales Rezidiv Es werden die folgenden Operationalisierungen betrachtet: • Krankheitsfreies Überleben (DFS): Das DFS ist definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod jeglicher Ursache ohne vorheriges Rezidiv, je nachdem, was zuerst auftritt. Patient:innen ohne DFS-Ereignis werden wie folgt zensiert: ○ Patienten, bei denen keine Krankheitsbewertung zu Baseline stattfand, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. ○ Patienten, bei denen keine Krankheitsbewertung nach der Randomisierung stattfand und die nicht verstorben sind, werden am Tag der Randomisierung zensiert. ○ Patienten, bei denen kein Rezidiv aufgetreten ist, die nicht gestorben sind und bei denen kein neues nicht-urotheliales Primärkarzinom aufgetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten vorhandenen Krankheitsbewertung zensiert. ○ Patienten, bei denen ein neues nicht-urotheliales Primärkarzinom aufgetreten ist und vorher oder am selben Tag kein Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts dokumentiert wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor oder am gleichen Tag der Diagnose des neuen nicht-urothelialen Primärkarzinoms zensiert. • Rezidivrate: Die Rezidivrate ist definiert als Anteil der Patient:innen, bei denen nach Randomisierung ein Rezidiv auftrat oder die ohne vorheriges Rezidiv verstorben waren. <u>Hauptanalyse (DFS)</u> Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. <u>Ergänzende Analyse (Rezidivrate)</u> Für den Vergleich des Anteils der Patient:innen mit Ereignis zwischen den Behandlungsarmen wurde das RR mittels stratifizierter Mantel-Haenszel-Methode bestimmt. Das zugehörige 95 %-

Studie	Operationalisierung
	KI und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Zusätzlich wurden die stratifizierten Mantel-Haenszel-Schätzer der RD und des OR dargestellt. Die zugehörigen 95 %-KI wurden mittels Normalapproximation berechnet. <u>Zusatzanalysen</u> • DFS-Raten nach 3 bis 60 Monaten mit zugehörigen 95 %-KI; berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode • Deskriptive Darstellung der qualifizierenden Ereignisse des DFS • Deskriptive Darstellung der Zensierungsgründe des DFS^a Für die Auswertungen des Endpunktes Rezidive wurde die ITT-Population herangezogen.
DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	
a. Die Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidive 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
CA209-274	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention to treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet, wobei eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewährleistet wurde. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 betrug die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive 25,8 Monate im Nivolumab-Arm und 8,0 Monate im Placebo-Arm (cf. Tabelle 4-16).

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse

CA209-274	Nivolumab			Placebo			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Krankheitsfreies Überleben								
DFS	140	68 (48,6)	55,49 [25,79; 66,50]	142	92 (64,8)	8,41 [5,59; 20,04]	0,574 [0,417; 0,790]	0,0006
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i> ; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> ; KI: Konfidenzintervall								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley								
b. HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell und p-Wert des Log-Rank-Tests, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N ⁺ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS								

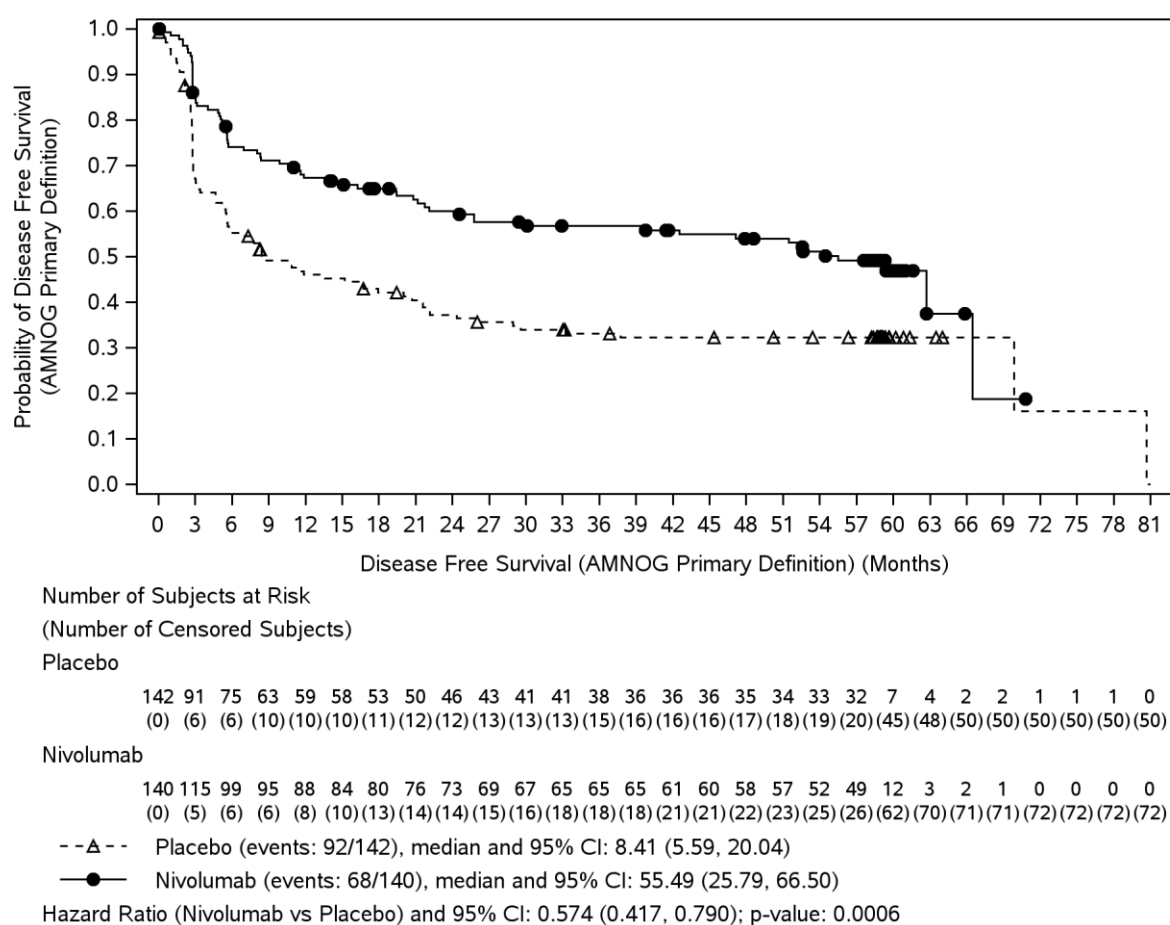


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des DFS für den Endpunkt Rezidive in der Studie CA209-274 (ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Zusatzanalyse: DFS-Raten

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)
	DFS-Rate (%) [95 %-KI]	DFS-Rate (%) [95 %-KI]
Erhebungszeitpunkt		
3 Monate	85,3 [78,1; 90,2]	67,0 [58,4; 74,2]
6 Monate	74,1 [65,9; 80,7]	55,2 [46,5; 63,1]
9 Monate	71,1 [62,7; 78,0]	49,2 [40,5; 57,2]
12 Monate	67,3 [58,7; 74,6]	46,0 [37,4; 54,2]
18 Monate	65,0 [56,3; 72,4]	42,1 [33,7; 50,3]
24 Monate	60,1 [51,2; 67,9]	37,3 [29,1; 45,5]
36 Monate	56,7 [47,7; 64,7]	33,1 [25,2; 41,2]
48 Monate	54,0 [45,0; 62,2]	32,2 [24,3; 40,3]
60 Monate	46,9 [37,2; 56,0]	32,2 [24,3; 40,3]
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025		
DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free-Survival</i>); KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Zusatzanalyse: Deskriptive Darstellung der qualifizierenden Ereignisse des DFS

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N = 142)
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Patient:innen mit Ereignis n (%)
Art des qualifizierenden Ereignisses		
Krankheit zu Baseline	0	1 (0,7)
Rezidiv	57 (40,7)	80 (56,3)
Fernrezidiv	46 (32,9)	55 (38,7)
Lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts	7 (5,0)	20 (14,1)
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, invasiv	1 (0,7)	3 (2,1)
Lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, nicht invasiv	3 (2,1)	2 (1,4)
Tod ohne vorheriges Rezidiv	11 (7,9)	11 (7,7)
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025		
DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>)		

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus der Studie CA209-274 – Ergänzende Analyse: Rezidivrate

CA209-274	Nivolumab (N = 140)		Placebo (N = 142)		Nivolumab vs. Placebo			
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Rezidivrate								
Rezidivrate	140	68 (48,6)	142	92 (64,8)	0,51 [0,32; 0,83]	0,75 [0,61; 0,92]	-16,27 [-27,66;-4,87]	0,0068
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
ITT: <i>Intention to treat</i> ; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko								
a: OR, RR und RD berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N+ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS mit zugehörigen 95 %-KI berechnet mittels Normalapproximation.								
b: p-Wert berechnet aus dem 95 % KI des RR								

Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren 48,6 % der Patient:innen im Nivolumab-Arm und 64,8 % der Patient:innen im Placebo-Arm verstorben oder erlitten ein Rezidiv. Das mediane krankheitsfreie Überleben beträgt im Nivolumab-Arm 55,5 Monate und im Placebo-Arm 8,4 Monate. Für den Endpunkt DFS liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab vor (HR [95 %-KI]: 0,574 [0,417; 0,790]; $p = 0,0006$). Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten DFS-Raten (cf. Tabelle 4-26) sowie die Rezidivraten (cf. Tabelle 4-28) bestätigen das Ergebnis. Hervorzuheben ist, dass auch der Anteil an Patient:innen mit Rezidiven außerhalb des Harntrakts (inkl. Fernmetastasen) deutlich reduziert ist (37,9 % im Nivolumab-Arm vs. 52,8 % im Placebo-Arm). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine klare Trennung zwischen den Behandlungsgruppen. Das krankheitsfreie Überleben erreicht ab Monat 24 im Nivolumab-Arm ein Plateau (cf. Abbildung 4-3).

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-274	Die Symptomatik wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bewertet. Eine klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung der jeweiligen EORTC QLQ-C30-Symptomskala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung werden zum letzten auswertbaren Erhebungszeitpunkt der jeweiligen Symptomskala zensiert. <u>Hauptanalyse</u> Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen wurde das HR mit zugehörigem 95 %-KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Skalenwert zu Baseline als unabhängige Variablen bestimmt. Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wird der p-Wert aus dem Cox-Regressionsmodell herangezogen. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. <u>Zusatzanalysen</u> • Deskriptive Darstellung der Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline im Behandlungsverlauf^a Die Rücklaufquoten wurden für die ITT-Population berechnet. Für alle anderen Auswertungen wurde die PRO-Population herangezogen.
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intent to treat</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; PRO: <i>Patient-reported Outcome</i> a. Die Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 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
CA209-274	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (cf. Tabelle 4-31), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial somit als hoch eingestuft.

Tabelle 4-31: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N=142)
	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)
Erhebungszeitpunkt		
Baseline	130/140 (92,9)	136/142 (95,8)
Woche 5	122/128 (95,3)	121/129 (93,8)
Woche 9	113/121 (93,4)	114/121 (94,2)
Woche 13	104/112 (92,9)	91/103 (88,3)
Woche 17	91/99 (91,9)	79/93 (84,9)
Woche 21	83/96 (86,5)	79/86 (91,9)
Woche 25	77/90 (85,6)	70/79 (88,6)
Woche 31	70/83 (84,3)	60/69 (87,0)
Woche 37	67/79 (84,8)	57/64 (89,1)

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N=142)
	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)
Woche 43	62/75 (82,7)	49/58 (84,5)
Woche 49	58/67 (86,6)	45/52 (86,5)
<i>Follow-Up Visite 1</i>	105/133 (78,9)	99/129 (76,7)
<i>Follow-Up Visite 2</i>	94/126 (74,6)	87/113 (77,0)
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025		
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>		
a. Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wurde erwartet, solange der/die Patient:in unter der Studientherapie (bis Woche 49) bzw. am Leben war und in der Studie war (<i>Follow-up-Visite 1 und 2</i>).		

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 betrug die mediane Beobachtungsdauer des Endpunktes Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 13,8 Monate im Nivolumab-Arm und 10,2 Monate im Placebo-Arm (*cf.* Tabelle 4-16).

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

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus Studie CA209-274 – Hauptanalyse

CA209-274	Nivolumab			Placebo			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)								
Fatigue	123	77 (62,6)	4,90 [2,04; 7,39]	128	82 (64,1)	3,78 [2,50; 5,19]	0,972 [0,708; 1,334]	0,8608
Nausea und Erbrechen	123	44 (35,8)	N.A. [15,41; N.A.]	128	35 (27,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,347 [0,862; 2,104]	0,1911
Schmerz	123	67 (54,5)	9,69 [5,16; 15,64]	128	81 (63,3)	4,76 [3,25; 7,16]	0,748 [0,539; 1,039]	0,0837
Dyspnoe	123	51 (41,5)	15,93 [8,90; N.A.]	127	44 (34,6)	N.A. [12,91; N.A.]	1,166 [0,776; 1,751]	0,4603
Schlaflosigkeit	123	49 (39,8)	15,80 [11,07; N.A.]	128	64 (50,0)	10,61 [5,49; N.A.]	0,723 [0,494; 1,058]	0,0952
Appetitminderung	122	52 (42,6)	15,93 [9,23; N.A.]	128	49 (38,3)	N.A. [11,24; N.A.]	1,144 [0,767; 1,707]	0,5097
Obstipation	122	37 (30,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	127	43 (33,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,877 [0,564; 1,363]	0,5596
Diarrhoe	122	41 (33,6)	N.A. [13,83; N.A.]	127	41 (32,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,951 [0,614; 1,472]	0,8211
PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PRO: <i>Patient-reported outcome</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i>								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley								
b. HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N ⁺ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS und mit Adjustierung für den Skalenwert zu Baseline.								

Für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (cf. Tabelle 4-32).

Die dieser Analyse zugrundeliegenden Kaplan-Meier Kurven sind in Anhang 4-G zu finden.

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-274	Der allgemeine Gesundheitszustand wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung, definiert als klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline, bewertet. Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung wurden zum letzten auswertbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. <u>Hauptanalyse:</u> Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen wurde das HR mit zugehörigem 95 %-KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Skalenwert zu Baseline als unabhängige Variablen bestimmt. Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wird der p-Wert aus dem Cox-Regressionsmodell herangezogen. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. <u>Zusatzanalysen</u> • Deskriptive Darstellung der Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline im Behandlungsverlauf^a Die Rücklaufquoten wurden für die ITT-Population berechnet. Für alle anderen Auswertungen wurde die PRO-Population herangezogen.
EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version Visual Analogue Scale</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; PRO: <i>Patient-reported Outcome</i>	
^a Die Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS 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
CA209-274	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i> ; ITT: <i>Intention to treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über fast den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (cf. Tabelle 4-31), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-35: Rücklaufquote der EQ-5D-3L VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N=142)
	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)
Erhebungszeitpunkt		
Baseline	132/140 (94,3)	137/142 (96,5)
Woche 5	122/128 (95,3)	120/129 (93,0)
Woche 9	114/121 (94,2)	112/120 (93,3)
Woche 13	105/112 (93,8)	91/103 (88,3)
Woche 17	92/99 (92,9)	78/93 (83,9)
Woche 21	83/96 (86,5)	82/86 (95,3)
Woche 25	79/90 (87,8)	69/79 (87,3)
Woche 31	70/83 (84,3)	59/69 (85,5)
Woche 37	66/79 (83,5)	57/64 (89,1)
Woche 43	62/75 (82,7)	49/58 (84,5)
Woche 49	58/67 (86,6)	45/52 (86,5)

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N=142)
	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)
<i>Follow-Up Visite 1</i>	106/133 (79,7)	98/129 (76,0)
<i>Follow-Up Visite 2</i>	100/126 (79,4)	85/113 (75,2)
<i>Survival Follow-up</i>		
<i>Visite 1</i>	86/119 (72,3)	75/106 (70,8)
<i>Visite 2</i>	82/110 (74,5)	68/99 (68,7)
<i>Visite 3</i>	76/107 (71,0)	63/95 (66,3)
<i>Visite 4</i>	70/102 (68,6)	62/90 (68,9)
<i>Visite 5</i>	71/97 (73,2)	61/82 (74,4)
<i>Visite 6</i>	67/94 (71,3)	57/79 (72,2)
<i>Visite 7</i>	64/91 (70,3)	55/72 (76,4)
<i>Visite 8</i>	60/88 (68,2)	51/69 (73,9)
<i>Visite 9</i>	61/86 (70,9)	45/66 (68,2)
<i>Visite 10</i>	56/84 (66,7)	44/64 (68,8)
<i>Visite 11</i>	54/82 (65,9)	46/63 (73,0)
<i>Visite 12</i>	50/82 (61,0)	39/62 (62,9)
<i>Visite 13</i>	51/81 (63,0)	42/60 (70,0)
<i>Visite 14</i>	50/77 (64,9)	42/59 (71,2)
<i>Visite 15</i>	46/75 (61,3)	44/58 (75,9)
<i>Visite 16</i>	44/70 (62,9)	41/54 (75,9)
<i>Visite 17</i>	45/64 (70,3)	33/53 (62,3)
<i>Visite 18</i>	40/58 (69,0)	35/51 (68,6)
<i>Visite 19</i>	36/53 (67,9)	35/46 (76,1)
<i>Visite 20</i>	30/46 (65,2)	26/39 (66,7)
<i>Visite 21</i>	28/41 (68,3)	24/35 (68,6)
<i>Visite 22</i>	26/36 (72,2)	22/29 (75,9)
<i>Visite 23</i>	22/31 (71,0)	17/25 (68,0)
<i>Visite 24</i>	20/27 (74,1)	13/20 (65,0)
<i>Visite 25</i>	17/23 (73,9)	12/19 (63,2)
<i>Visite 26</i>	17/19 (89,5)	12/17 (70,6)
<i>Visite 27</i>	9/11 (81,8)	9/12 (75,0)
<i>Visite 28</i>	4/7 (57,1)	7/9 (77,8)
<i>Visite 29</i>	3/4 (75,0)	4/4 (100,0)

CA209-274	Nivolumab (N = 140)	Placebo (N=142)
	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)	Anzahl der Patient:innen mit ausgefülltem Fragebogen / Anzahl der Patient:innen mit erwarteter Erhebung des Fragebogens ^a (%)
Visite 30	N.A.	2/2 (100,0)
Visite 31	N.A.	1/1 (100.0)
Visite 32	N.A.	1/1 (100.0)
ITT-Population; Datenschnitt 06.01.2025		
EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i> ; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht		
a. Die Erhebung der EQ-5D-3L VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der/die Patient:in unter der Studientherapie (bis Woche 49) bzw. am Leben und in der Studie ist (<i>Follow-up</i> -Visiten).		

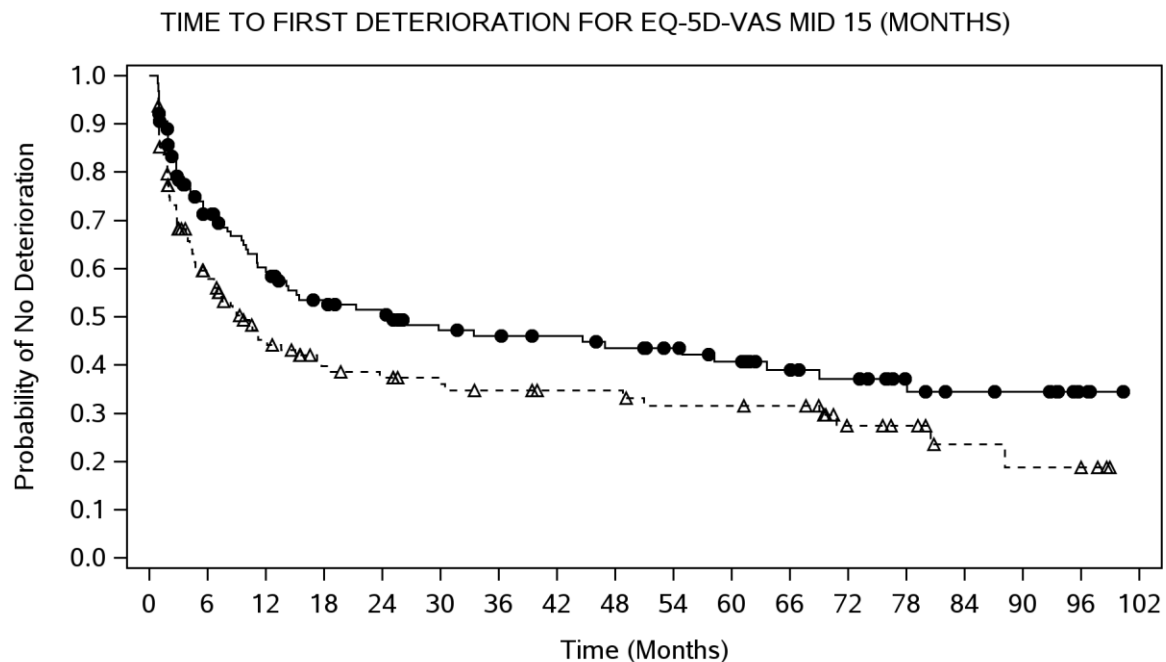
Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 betrug die mediane Beobachtungsdauer des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L VAS 46,0 Monate im Nivolumab-Arm und 33,1 Monate im Placebo-Arm (*cf.* Tabelle 4-16).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-3L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse

CA209-274	Nivolumab			Placebo			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)								
EQ-5D-3L VAS	127	68 (53,5)	25,13 [12,02; 63,61]	129	80 (62,0)	9,43 [5,88; 17,25]	0,625 [0,449; 0,869]	0,0245
PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025 EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i> ; PRO: <i>Patient-reported outcome</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley b. HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N ⁺ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS und mit Adjustierung für den Skalenwert zu Baseline.								



Number of Subjects at Risk

(Number of Censored Subjects)

Placebo

129	65	44	34	31	27	25	23	23	20	20	19	11	9	5	4	4	0
(0)	(13)	(20)	(25)	(26)	(29)	(30)	(32)	(32)	(33)	(33)	(34)	(40)	(42)	(45)	(45)	(45)	(49)

Nivolumab

127	80	65	54	50	42	40	38	35	32	28	23	20	14	11	10	3	0
(0)	(12)	(15)	(19)	(21)	(25)	(26)	(28)	(29)	(32)	(34)	(38)	(40)	(46)	(48)	(49)	(56)	(59)

--△-- Placebo (events: 80/129), median and 95% CI: 9.43 (5.88, 17.25)

—●— Nivolumab (events: 68/127), median and 95% CI: 25.13 (12.02, 63.61)

Hazard Ratio (Nivolumab vs Placebo) and 95% CI: 0.625 (0.449, 0.869)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der EQ-5D-3L VAS für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie CA209-274 (PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025)

Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 berichteten 53,5 % der Patient:innen im Nivolumab-Arm und 62,0 % der Patient:innen im Placebo-Arm mindestens eine Verschlechterung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D-3L VAS. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung beträgt 25,1 Monate im Nivolumab-Arm und 9,4 Monate im Placebo-Arm. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Nivolumab vor (HR [95 %-KI]: 0,625 [0,449; 0,869]; $p = 0,0245$). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen eine klare Trennung zwischen den Behandlungsgruppen (*cf.* Abbildung 4-4).

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-274	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Zeit zwischen Randomisierung und erster Verschlechterung der Funktionsskalen und dem Item globaler Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 bewertet. Eine klinisch relevante Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung der jeweiligen EORTC QLQ-C30-Funktionsskala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline. Patient:innen ohne klinisch relevante Verschlechterung werden zum letzten auswertbaren Erhebungszeitpunkt der jeweiligen Funktionsskala zensiert. <u>Hauptanalyse</u> Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen wurde das HR mit zugehörigem 95 %-KI mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Skalenwert zu Baseline als unabhängige Variablen bestimmt. Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wird der p-Wert aus dem Cox-Regressionsmodell herangezogen. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. <u>Zusatzanalysen</u> • Deskriptive Darstellung der Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt • Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline im Behandlungsverlauf^a Die Rücklaufquoten wurden für die ITT-Population berechnet. Für alle anderen Auswertungen wurde die PRO-Population herangezogen.
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; PRO: <i>Patient-reported Outcome</i> ^a Die Auswertungen sind in Anhang 4-G dargestellt	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 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
CA209-274	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (*cf.* Tabelle 4-31), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes vor. Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial somit als hoch eingestuft.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 betrug die mediane Beobachtungsdauer des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 13,8 Monate im Nivolumab-Arm und 10,2 Monate im Placebo-Arm (*cf.* Tabelle 4-16).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus der Studie CA209-274 – Hauptanalyse

CA209-274	Nivolumab (N = 140)			Placebo (N = 142)			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)								
Körperliche Funktion	123	48 (39,0)	16,43 [8,84; N.A.]	128	54 (42,2)	N.A. [9,20; N.A.]	0,843 [0,570; 1,249]	0,3949
Rollenfunktion	123	68 (55,3)	8,31 [4,63; 12,75]	128	70 (54,7)	5,55 [4,04; 11,73]	0,925 [0,657; 1,303]	0,6562
Emotionale Funktion	123	46 (37,4)	N.A. [15,24; N.A.]	127	55 (43,3)	12,91 [7,16; N.A.]	0,780 [0,525; 1,158]	0,2176
Kognitive Funktion	123	64 (52,0)	7,66 [4,67; 15,77]	127	64 (50,4)	8,61 [4,86; N.A.]	1,006 [0,708; 1,429]	0,9726
Soziale Funktion	122	55 (45,1)	15,64 [6,47; N.A.]	126	52 (41,3)	N.A. [7,56; N.A.]	1,060 [0,723; 1,553]	0,7661
Globaler Gesundheitszustand	123	57 (46,3)	9,95 [6,93; N.A.]	127	64 (50,4)	10,51 [5,59; N.A.]	0,942 [0,655; 1,355]	0,7467
PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> ; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley								
b. HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N ⁺ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS und mit Adjustierung für den Skalenwert zu Baseline.								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (cf. Tabelle 4-39).

Die dieser Analyse zugrundeliegenden Kaplan-Meier Kurven sind in Anhang 4-G zu finden.

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-274	Die UE wurden ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation (für SUEs ab Screening) bis zum Studienabbruch, Tod oder bis zu 100 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Kodierung der UE wurde gemäß MedDRA Version 27.1 vorgenommen und der Schweregrad der UE nach den CTCAE Version 4 des NCI klassifiziert. Die UE werden anhand der Zeit zwischen erster Gabe der Studienmedikation und dem jeweiligen ersten Ereignis bewertet, wobei die UE-Hauptkategorien^a betrachtet werden: • Jegliche UE (ergänzend dargestellt) • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Zum Therapieabbruch führende UE Patient:innen ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass der/die Patient:in noch am Leben war oder 100 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation, je nachdem, was zuerst eintrat. <u>Hauptanalyse</u> Für den Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses von Interesse zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR mit zugehörigem 95 %-KI wurde mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell, mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. <u>Zusatzanalysen</u> • UE nach SOC und PT^b ○ Jegliche UE ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ○ SUE • Deskriptive Darstellung der zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT Für die Auswertungen wurde die <i>Safety</i>-Population herangezogen. CTCAE; <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis a. In den Auswertungen wurden Ereignisse ausgeschlossen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2. b. Die Auswertungen sind in Anhang 4G zu finden. Alle Analysen erfolgten analog zur Hauptanalyse anhand einer Ereigniszeitanalyse.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-274	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: <i>Intention to treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In den Auswertungen wurden alle behandelten Patient:innen berücksichtigt, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als hoch eingestuft.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 betrug die mediane Beobachtungsdauer des Endpunktes UE 13,9 Monate im Nivolumab-Arm und 9,8 Monate im Placebo-Arm (cf. Tabelle 4-16).

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

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus Studie CA209-274 – Hauptanalyse

CA209-274	Nivolumab			Placebo			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
UE-Hauptkategorien^a								
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	139	138 (99,3)	0,49 [0,33; 0,49]	139	133 (95,7)	0,59 [0,49; 0,85]	1,466 [1,143; 1,881]	0,0031
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	139	74 (53,2)	9,49 [6,11; N.A.]	139	61 (43,9)	15,01 [8,41; N.A.]	1,230 [0,875; 1,728]	0,2348
SUE	139	51 (36,7)	N.A. [14,23; N.A.]	139	57 (41,0)	N.A. [9,53; N.A.]	0,827 [0,566; 1,209]	0,3271
Zum Therapieabbruch führende UE	139	30 (21,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	139	15 (10,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,943 [1,045; 3,616]	0,0327
<i>Safety</i>-Population; Datenschnitt 06.01.2025 CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE a. Auswertungen ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind (cf. Abschnitt 4.2.5.2.2) b. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley c. HR mit 95 %-KI berechnet mittels Cox-Regressionsmodell und p-Wert des Log-Rank-Tests, jeweils stratifiziert nach pathologischem Lymphknotenstatus (N⁺ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) gemäß IVRS								

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06.01.2025 war bei 99,3 % der Patient:innen im Nivolumab-Arm und 95,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm mindestens ein UE bis maximal 100 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten. Mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) trat bei 53,2 % der Patient:innen im Nivolumab-Arm und 43,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm auf. SUE traten bei 36,7 % der Patient:innen im Nivolumab-Arm und 41,0 % der Patient:innen im Placebo-Arm auf. Im Nivolumab-Arm brachen 21,6 % der Patient:innen und im Placebo-Arm 10,8 % der Patient:innen die Therapie aufgrund von UE ab. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Nivolumab liegt für zum Therapieabbruch führende UE (HR [95 %-KI]: 1,943 [1,045; 3,616]; $p = 0,0327$) vor (cf. Tabelle 4-42). Für schwere und SUE sowie auf Ebene der einzelnen SOC und PT zeigten sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (cf. Anhang 4-G).

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.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus ergeben sich auf Endpunktebene keine weiteren Aspekte, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.

Folglich ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 4.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

In Übereinstimmung mit der Erstbewertung werden die Subgruppenmerkmale *Alter*, *Geschlecht* und *pathologischer Lymphknotenstatus* als primär potenziell relevante Effektmodifikatoren im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen (cf. Abschnitt 4.2.5.5). Zusätzlich werden *Region*, *pathologisches Tumorstadium*, *ECOG PS* und der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung *Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie* für diese Nutzenbewertung betrachtet.

Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in Tabelle 4-44 dargestellt. Liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests < 0,05) vor, sind die Ergebnisse getrennt nach Subgruppen in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.4 dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse der Subgruppenanalysen (inkl. aller im Studien-SAP prä-spezifizierten Merkmale sowie auf Ebene der SOC und PT) sind im Anhang 4-G zu finden.

Tabelle 4-43 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt CA209-274	Alter ^a	Geschlecht	Region	Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie	Pathologischer Lymphknotenstatus	Pathologisches Tumorstadium	ECOG PS
Mortalität							
OS	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität							
Rezidive ^b	•	•	•	•	•	•	•
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30							
Fatigue	○	○	○	○	○	○	○
Nausea und Erbrechen	○	○	○	○	○	○	○
Schmerz	○	○	○	○	○	○	○
Dyspnoe	○	○	○	○	○	○	○
Schlaflosigkeit	○	○	○	○	○	○	○
Appetitminderung	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt CA209-274							
	Alter ^a	Geschlecht	Region	Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie	Pathologischer Lymphknotenstatus	Pathologisches Tumorstadium	ECOG PS
Obstipation	○	○	○	○	○	○	○
Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand							
EQ-5D-3L VAS	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30							
Körperliche Funktion	○	○	○	○	○	○	○
Rollenfunktion	○	○	○	○	○	○	○
Emotionale Funktion	○	○	○	○	○	○	○
Kognitive Funktion	○	○	○	○	○	○	○
Soziale Funktion	○	○	○	○	○	○	○
Globaler Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit^c							
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	●	●	●	○	○	○	○
SUE	●	●	●	○	○	○	○
Zum Therapieabbruch führende UE	●	●	●	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i>; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse a. < 65 vs. ≥ 65 b. Subgruppenanalysen wurden für die Operationalisierung DFS durchgeführt. c. In den Auswertungen wurden Ereignisse ausgeschlossen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-44 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 4-44: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus der Studie CA209-274

CA209-274							
	Alter^a	Geschlecht	Region	Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie	Pathologischer Lymphknotenstatus	Pathologisches Tumorstadium	ECOG PS
Mortalität							
OS	0,6425	0,1114	0,0918	0,2875	0,1087	0,9399	0,4928
Morbidität							
Rezidive ^b	0,5732	0,1183	0,1828	0,1404	0,2111	0,8360	0,2041
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ^c							
Fatigue	0,7589	0,6318	0,0291	0,4803	0,7830	0,5253	0,9823
Nausea und Erbrechen	0,3214	0,5512	0,2694	0,2018	0,1759	0,2892	0,7716
Schmerz	0,1552	0,9327	0,9530	0,2074	0,9472	0,9953	0,8399
Dyspnoe	0,6413	0,7352	0,4403	0,0409	0,6922	0,6998	0,4195
Schlaflosigkeit	0,8933	0,4232	0,5039	0,6549	0,4270	0,7677	0,9400
Appetitminderung	0,2535	0,0471	0,8711	0,7634	0,3094	0,7447	0,0596
Obstipation	0,5760	0,9088	0,6741	0,8132	0,6482	0,2025	0,3639
Diarrhoe	0,0733	0,7139	0,9815	0,6973	0,5776	0,0948	0,5171
Allgemeiner Gesundheitszustand							
EQ-5D-3L VAS ^d	0,9460	0,0902	0,5010	0,4034	0,4709	0,1327	0,7236
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30^c							
Körperliche Funktion	0,4913	0,6534	0,5946	0,8949	0,5332	0,3823	0,1556
Rollenfunktion	0,0752	0,4082	0,8815	0,2678	0,7430	0,2693	0,3920
Emotionale Funktion	0,3550	0,5465	0,6546	0,4097	0,5896	0,9323	0,8818
Kognitive Funktion	0,9155	0,6039	0,0830	0,4825	0,3293	0,7055	0,6970
Soziale Funktion	0,5482	0,1730	0,9567	0,2633	0,8826	0,6693	0,4037

CA209-274							
	Alter ^a	Geschlecht	Region	Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie	Pathologischer Lymphknotenstatus	Pathologisches Tumorstadium	ECOG PS
Globaler Gesundheitszustand	0,1272	0,0500	0,5814	0,9528	0,7089	0,2652	0,1964
Verträglichkeit^e							
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,8415	0,5038	0,5859	0,9128	0,7420	0,3324	0,5377
SUE	0,6707	0,9623	0,2460	0,6825	0,9929	0,4079	0,1310
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,6762	0,8294	0,6265	0,7425	0,9262	0,9828	0,7409
Datenschnitt 06.01.2025; p-Werte < 0,05 sind fett markiert. DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i>; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse a. < 65 vs. ≥ 65 b. Subgruppenanalysen wurden für die Operationalisierung DFS durchgeführt. c. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline d. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline e. In den Auswertungen wurden Ereignisse ausgeschlossen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Mortalität - Gesamtüberleben

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegen für den Endpunkt OS keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.2.2 Morbidität - Rezidive

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegen für den Endpunkt Rezidive keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.2.3 Morbidität - Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegt für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Fatigue) eine signifikante Interaktion durch das Merkmal *Region* vor ($p = 0,0291$).

In der Subgruppe der Patient:innen *Asien* liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor, während in allen anderen Ausprägungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bestehen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Fatigue) aus der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab (N = 123)			Placebo (N = 128)			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert des Interaktions- tests ^c
Region								
USA	14	9 (64,3)	3,32 [0,99; N.A.]	21	15 (71,4)	2,83 [1,02; 7,13]	0,815 [0,345; 1,925] 0,6410	0,0291
Europa	65	45 (69,2)	2,83 [1,84; 5,85]	62	41 (66,1)	3,02 [1,97; 4,63]	1,137 [0,738; 1,752] 0,5597	
Asien	28	10 (35,7)	N.A. [8,28; N.A.]	27	17 (63,0)	3,78 [1,84; N.A.]	0,400 [0,180; 0,888] 0,0244	
ROW	16	13 (81,3)	1,87 [0,99; 5,55]	18	9 (50,0)	10,32 [1,45; N.A.]	2,324 [0,984; 5,488] 0,0544	
PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PRO: <i>Patient-reported outcome</i> ; ROW: <i>Rest of the World</i> ; USA: United States of America								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley								
b. HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für den Skalenwert zu Baseline								
c. p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor aus dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell, in dem Behandlung, Skalenwert zu Baseline, Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenfaktor als unabhängige Variablen enthalten sind.								

Dyspnoe gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegt für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) eine signifikante Interaktion durch das Merkmal *Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie* vor ($p = 0,0409$).

In der Subgruppe der Patient:innen mit Ausprägung *Ja* liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab vor, während in der Subgruppe der Patient:innen mit Ausprägung *Nein* kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab (N = 123)			Placebo (N = 128)			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert des Interaktions- tests ^c
Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie								
Ja	49	24 (49,0)	11,56 [4,04; N.A.]	53	16 (30,2)	N.A. [11,01; N.A.]	1,987 [1,051; 3,755] 0,0345	0,0409
Nein	74	27 (36,5)	N.A. [8,90; N.A.]	74	28 (37,8)	N.A. [9,79; N.A.]	0,829 [0,488; 1,407] 0,4863	
PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PRO: <i>Patient-reported outcome</i>								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley b. HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für den Skalenwert zu Baseline c. p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor aus dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell, in dem Behandlung, Skalenwert zu Baseline, Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenfaktor als unabhängige Variablen enthalten sind.								

Appetitminderung gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegt für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitminderung) eine signifikante Interaktion durch das Merkmal *Geschlecht* vor ($p = 0,0471$).

In beiden Ausprägungen zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (Appetitminderung) aus der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab (N = 123)			Placebo (N = 128)			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert des Interaktions- tests ^c
Geschlecht								
Männlich	89	40 (44,9)	15,90 [8,97; 16,59]	101	34 (33,7)	N.A. [11,73; N.A.]	1,437 [0,907; 2,276] 0,1229	0,0471
Weiblich	33	12 (36,4)	N.A. [4,24; N.A.]	27	15 (55,6)	4,63 [1,87; N.A.]	0,608 [0,284; 1,302] 0,2003	
PRO-Population; Datenschnitt 06.01.2025								
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; PRO: <i>Patient-reported outcome</i>								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley								
b. HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für den Skalenwert zu Baseline								
c. p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor aus dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell, in dem Behandlung, Skalenwert zu Baseline, Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenfaktor als unabhängige Variablen enthalten sind.								

4.3.1.3.2.4 Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegen für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen vor.

4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30***Globaler Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30***

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegt für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Gesundheitszustand) eine signifikante Interaktion durch das Merkmal *Geschlecht* vor ($p = 0,0500$).

In beiden Ausprägungen zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand) aus der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab (N = 123)			Placebo (N = 128)			Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	p-Wert des Interaktions- tests ^c
Geschlecht								
Männlich	90	37 (41,1)	N.A. [8,38; N.A.]	100	52 (52,0)	10,51 [5,19; N.A.]	0,775 [0,508; 1,184] 0,2382	0,0500
Weiblich	33	20 (60,6)	5,13 [2,04; 8,28]	27	12 (44,4)	N.A. [3,71; N.A.]	1,752 [0,851; 3,606] 0,1280	
PRO-Population; Analyse zum Datenschnitt vom 06.01.2025								
EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen; N: Gesamtzahl an Patient:innen; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; PRO: <i>Patient-reported outcome</i>								
a. Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis mit 95 %-KI berechnet über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley								
b. HR mit 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für den Skalenwert zu Baseline								
c. p-Wert für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor aus dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell, in dem Behandlung, Skalenwert zu Baseline, Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenfaktor als unabhängige Variablen enthalten sind.								

4.3.1.3.2.6 Verträglichkeit

Für den Datenschnitt vom 06.01.2025 liegen für den Endpunkt Verträglichkeit keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen vor.

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 4-49: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studienberichte	Einträge in Studienregistern	Publikationen	Sonstige Quellen ^a
CA209-274 [8, 9]	[45-50]	[52-57]	[3, 5, 10, 51]
a. Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA oder anderen Ergebnisdatenbanken			

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 4-50: 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß Befristungsaufgabe des G-BA Beschlusses zur Erstbewertung von Nivolumab beschränkt sich die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich auf erwachsene Patient:innen mit MIUC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben (cf. Abschnitt 4.2.1).

Die dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab bei der adjuvanten Behandlung dieser Patient:innen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ basieren auf der multizentrischen, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie CA209-274.

Da es sich um eine RCT handelt, entspricht die Studie CA209-274 dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus ist die Studie endpunktübergreifend durch ein niedriges Verzerrungspotential und somit durch eine hohe Aussagesicherheit gekennzeichnet. Die zVT ist durch die Placebo-Gabe adäquat umgesetzt. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte OS, Rezidiv und EQ-5D-3L VAS als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Ergebnisse der Studie CA209-274 sind vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (cf. Abschnitt 4.3.1.2.1).

Fazit

Aufgrund der Evidenzstufe der Studie, des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene, der Patientenrelevanz aller dargestellten Endpunkte sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext besitzen die vorliegenden Nachweise eine hohe Aussagekraft und werden daher insgesamt als ausreichend verlässlich bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Studie mit der Aussagesicherheit eines **Hinweises** zu ermöglichen [6].

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.

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Behandlungseffekte von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Studie CA209-274

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
MORTALITÄT			
OS	Mediane Zeit bis zum Tod (Monate) HR [95 %-KI] p-Wert	N.A. vs. 59,43 0,626 [0,437; 0,896] 0,0099	Beträchtlicher Zusatznutzen
MORBIDITÄT			
Rezidive			Beträchtlicher Zusatznutzen
DFS	Mediane Zeit bis zum Rezidiv oder zum Tod (Monate) HR [95 %-KI] p-Wert	55,49 vs. 8,41 0,574 [0,417; 0,790] 0,0006	
Rezidivrate (ergänzende Darstellung)	Patient:innen mit Ereignis (%) RR [95 %-KI] p-Wert	48,6 vs. 64,8 0,75 [0,61; 0,92] 0,0068	

CA209-274		Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens	
<u>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30^a</u>					
Fatigue	Median	4,90 vs. 3,78			
	HR [95 %-KI]	0,972 [0,708; 1,334]			
	p-Wert	0,8608			
Nausea und Erbrechen	Median	N.A. vs. N.A.			
	HR [95 %-KI]	1,347 [0,862; 2,104]			
	p-Wert	0,1911			
Schmerz	Median	9,69 vs. 4,76			
	HR [95 %-KI]	0,748 [0,539; 1,039]			
	p-Wert	0,0837			
Dyspnoe	Median	15,93 vs. N.A.			
	HR [95 %-KI]	1,166 [0,776; 1,751]			
	p-Wert	0,4603			
Schlaflosigkeit	Median	15,80 vs. 10,61			
	HR [95 %-KI]	0,723 [0,494; 1,058]			
	p-Wert	0,0952			
Appetitminderung	Median	15,93 vs. N.A.			
	HR [95 %-KI]	1,144 [0,767; 1,707]			
	p-Wert	0,5097			
Obstipation	Median	N.A. vs. N.A.			
	HR [95 %-KI]	0,877 [0,564; 1,363]			
	p-Wert	0,5596			
Diarrhoe	Median	N.A. vs. N.A.			
	HR [95 %-KI]	0,951 [0,614; 1,472]			
	p-Wert	0,8211			
<u>Allgemeiner Gesundheitszustand</u>					
EQ-5D-3L VAS ^b	Median	25,13 vs. 9,43			
	HR [95 %-KI]	0,625 [0,449; 0,869]			
	p-Wert	0,0245			
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT					
<u>EORTC QLQ-C30^a</u>				Kein Zusatznutzen belegbar	
Körperliche Funktion	Median	16,43 vs. N.A.			
	HR [95 %-KI]	0,843 [0,570; 1,249]			
	p-Wert	0,3949			
Rollenfunktion	Median	8,31 vs. 5,55			
	HR [95 %-KI]	0,925 [0,657; 1,303]			

CA209-274	Nivolumab vs. Beobachtendes Abwarten		Ausmaß des Zusatznutzens
	p-Wert	0,6562	
Emotionale Funktion	Median	N.A. vs. 12,91	
	HR [95 %-KI]	0,780 [0,525; 1,158]	
	p-Wert	0,2176	
Kognitive Funktion	Median	7,66 vs. 8,61	
	HR [95 %-KI]	1,006 [0,708; 1,429]	
	p-Wert	0,9726	
Soziale Funktion	Median	15,64 vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	1,060 [0,723; 1,553]	
	p-Wert	0,7661	
Globaler Gesundheitszustand	Median	9,95 vs. 10,51	
	HR [95 %-KI]	0,942 [0,655; 1,355]	
	p-Wert	0,7467	
VERTRÄGLICHKEIT ^c			
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	9,49 vs. 15,01	Kein Zusatznutzen belegbar
	HR [95 %-KI]	1,230 [0,875; 1,728]	
	p-Wert	0,2348	
SUE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	N.A. vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	0,827 [0,566; 1,209]	
	p-Wert	0,3271	
Zum Therapieabbruch führende UE	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)	N.A. vs. N.A.	
	HR [95 %-KI]	1,943 [1,045; 3,616]	
	p-Wert	0,0327	
Datenschnitt 06.01.2025.			
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DFS: Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-free Survival</i>); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; EQ-5D-3L VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version visual analogue scale</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N.A.: Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse			
a. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in Monaten			
b. Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in Monaten			
c. In den Auswertungen wurden Ereignisse ausgeschlossen, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Weiter wurden nur UE berücksichtigt, die bis 100 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation aufgetreten sind.			

In Tabelle 4-61 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ einschließlich der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens dargestellt.

Mortalität

In der Studie CA209-274 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 37 % zugunsten von Nivolumab (HR [95 %-KI]: 0,626 [0,437; 0,896]; $p = 0,0099$). Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren deutlich weniger Patient:innen im Nivolumab-Arm (37,1 %) als Patient:innen im Placebo-Arm (50,7 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit war im Nivolumab-Arm noch nicht erreicht, wohingegen sie im Placebo-Arm 59,4 Monate betrug. Die klare Trennung der Kaplan-Meier-Kurven bestätigt diesen positiven Behandlungseffekt, was sich auch in den Überlebensraten (64,3 % vs. 49,9 % zu Monat 60) widerspiegelt und auf einen langfristigen Effekt von Nivolumab hindeutet.

Fazit

In der Gesamtschau verlängert Nivolumab das Gesamtüberleben bedeutsam im Vergleich zum beobachtenden Abwarten.

Zusammenfassend ergibt sich für die Nutzendimension **Mortalität** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Morbidität

Rezidive

In der Studie CA209-274 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, von mehr als 42 % zugunsten von Nivolumab (HR [95 %-KI]: 0,574 [0,417; 0,790]; $p = 0,0006$). Bis zum Datenschnitt am 06.01.2025 waren bedeutend weniger Patient:innen im Nivolumab-Arm (48,6 %) als Patient:innen im Placebo-Arm (64,8 %) verstorben oder erlitten ein Rezidiv (RR [95 %-KI]: 0,75 [0,61; 0,92]; $p = 0,0068$). Hervorzuheben ist, dass auch der Anteil an Patient:innen mit Rezidiven außerhalb des Harntrakts (inkl. Fernmetastasen) bei der Behandlung mit Nivolumab deutlich reduziert war (37,9 % im Nivolumab-Arm vs. 52,8 % im Placebo-Arm). Rezidive außerhalb des Harntrakts sind in der Regel mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden.

Das mediane krankheitsfreie Überleben war im Nivolumab-Arm fast 7-mal höher als im Placebo-Arm (55,49 vs. 8,41 Monate). Bemerkenswert ist außerdem, dass das krankheitsfreie Überleben ab Monat 24 ein Plateau erreichte, was das kurative Potenzial von Nivolumab bestätigt. Insbesondere bedeutet dies, dass etwa die Hälfte der Patient:innen im Nivolumab-Arm kein Rezidiv mehr erlitten hat und keine weitere Therapie benötigte (im Gegensatz zu < 35% im Placebo-Arm).

Eine Kuration durch das Verhindern von Rezidiven ist das zentrale Therapieziel der adjuvanten Behandlung. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen ein einschneidendes und

patientenrelevantes Ereignis. Es markiert in der Regel das Scheitern des ursprünglichen Heilungsversuchs und damit den Übergang in die palliative Behandlungssituation. Der durch Nivolumab erreichte Vorteil im Hinblick auf den Endpunkt Rezidive entspricht in diesem Kontext einer bedeutsamen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Im Umkehrschluss deutet dies darauf hin, dass die Symptomatik im Nivolumab-Arm mindestens vergleichbar zum Placebo-Arm ist.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte betrug 25,13 Monate im Nivolumab-Arm und 9,43 Monate im Placebo-Arm. Somit verlängerte sich die Zeit ohne eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Nivolumab im Vergleich zu Placebo um mehr als 15 Monate. Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab vor (HR [95 %-KI]: 0,625 [0,449; 0,869]; $p = 0,0245$). Mit Nivolumab wird das Risiko, eine klinisch relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erleiden, im Vergleich zum passiven Placebo-Arm statistisch signifikant um ca. 38 % reduziert. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen.

Fazit

In der Gesamtschau zeigt Nivolumab eine ausgeprägte Reduktion der Rezidivrate und eine relevante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ mit einer gleichbleibenden Symptomatik gemäß dem validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30. Gleichzeitig konnte der allgemeine Gesundheitszustand der Patient:innen gemäß EQ-5D-3L VAS klinisch relevant im Vergleich zur Placebo-Gabe verbessert werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Nutzendimension **Morbidität** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie CA209-274 für alle Skalen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Im Umkehrschluss deutet dies darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Nivolumab-Arm mindestens vergleichbar zum Placebo-Arm ist. Entsprechend bleibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen unter Behandlung mit der aktiven Immuntherapie Nivolumab gegenüber dem passiven Placebo-Arm über den gesamten Therapieverlauf erhalten. Dies ist aus klinischer Sicht besonders relevant, da es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um Patient:innen nach einer radikalen Zystektomie bzw. Ureterektomie mit Nephrektomie handelt. Nach

kurativer Operation sind diese Patient:innen zwar noch immer als Hochrisiko-Patient:innen einzuschätzen, gelten aber als potenziell tumorfrei und als geheilt, solange kein Rezidiv auftritt. Insofern ist es als Erfolg zu werten, wenn eine zusätzliche Therapie (hier: Nivolumab), die die Prognose der Patient:innen hinsichtlich dem Gesamtüberleben und dem Risiko für Rezidive signifikant verbessert, nicht mit einer Verschlechterung der Symptomatik und Lebensqualität verbunden ist.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität **nicht belegbar**.

Verträglichkeit

Für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE zeigte sich in der Studie CA209-274 kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Nivolumab lag für zum Therapieabbruch führende UE (HR [95 %-KI]: 1,943 [1,045; 3,616]; $p = 0,0327$) vor. Therapieabbrüche (CTCAE Grad ≥ 3) erfolgten im Nivolumab-Arm hauptsächlich aufgrund von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, während Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts den häufigsten Grund im Placebo-Arm darstellten. Dabei ist zu bedenken, dass der Vergleich von Nivolumab innerhalb der Studie entsprechend der zVT „Beobachtendes Abwarten“ gegenüber Placebo erfolgte. Unter Berücksichtigung des Vergleichs einer aktiv wirksamen Therapie gegenüber dem passiven Placebo-Arm stellt der beobachtete Nachteil von Nivolumab hinsichtlich der zum Therapieabbruch führenden UE die positiven Effekte von Nivolumab nicht infrage. Darüber hinaus fallen Patient:innen, die die Behandlung mit Nivolumab (ohne Rezidiv) abgebrochen haben, im Anschluss an die Behandlung per se auf beobachtendes Abwarten zurück. Bei der aktiven Therapie mit Nivolumab können die Patient:innen jedoch auch nach Abbruch weiterhin profitieren, da die therapeutischen Effekte über den Abbruch hinaus anhalten können. Zudem deutet die Evidenz darauf hin, dass die Patient:innen trotz häufigerer Therapieabbrüche aufgrund von UE keinen Nachteil in ihrer Lebensqualität aufwiesen.

Generell zeigte sich das bekannte und gut handhabbare Verträglichkeitsprofil von Nivolumab.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen** für Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die Endpunktkategorie Verträglichkeit **nicht belegbar**.

Subgruppenanalyse

In der Gesamtschau ergaben sich über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg keine bewertungsrelevanten Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppenmerkmale. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studie CA209-274 handelt es sich um eine multizentrische RCT. Insgesamt wurde die Studie an 170 Standorten in 30 Ländern angelegt. Mehr als die Hälfte aller Patient:innen wurde in Europa behandelt. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen

sowie das Studiendesign legen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nahe. Da auch im Rahmen der Subgruppenanalysen keine abweichenden Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in Abhängigkeit der Region beobachtet wurden, ist von einer vollständigen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-274 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das muskelinvasive Urothelkarzinom stellt, insbesondere bei Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko, eine aggressive Tumorerkrankung mit schlechter Prognose dar. Das Ziel der radikalen Resektion bei Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom ist die Erreichung eines kurativen Therapieergebnisses. Das Auftreten eines Rezidivs ist für Patient:innen ein einschneidendes und patientenrelevantes Ereignis und markiert in der Regel das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und den Übergang in das palliative Therapiesetting, wodurch nachfolgend meist eine dauerhafte Therapie erforderlich und die Lebensqualität der Patient:innen beeinträchtigt wird. Im Umkehrschluss ist die adjuvante Behandlung somit die letzte Therapiemöglichkeit mit der zentralen Intention der Kuration. Nivolumab ist die erste systemische Immuntherapie, die in der adjuvanten Behandlung eine statistisch signifikante und klinische bedeutsame Verbesserung der Behandlungsergebnisse für Patient:innen mit MIUC zeigt.

Die im Dossier präsentierte Evidenz zeigt den therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Die zentralen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- **Gesamtüberleben:** Nivolumab führte zu einer bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Das Sterberisiko konnte signifikant und klinisch relevant um mehr als 37 % reduziert werden.
- **Rezidive:** Unter Nivolumab zeigte sich eine signifikante substanzielle Reduktion des Risikos, ein Rezidiv zu erleiden oder vorher zu versterben, von über 42 %. Das mediane krankheitsfreie Überleben verlängerte sich um nahezu vier Jahre auf 55,5 Monate. Besonders hervorzuheben ist das Plateau des krankheitsfreien Überlebens ab etwa Monat 24. Dies verdeutlicht das kurative Potenzial von Nivolumab in diesem Setting.
- **Lebensqualität:** Die Behandlung mit Nivolumab bewahrte gemäß EORTC QLQ-C30 die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß der EQ-5D-3L VAS. Die Reduktion der Rezidive und Verlängerung der Überlebenszeit erfolgten somit ohne relevante Einschränkung der Lebensqualität – ein entscheidender Aspekt bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens in der adjuvanten Therapiesituation.

- **Verträglichkeit:** Das Verträglichkeitsprofil entsprach den bekannten und erwarteten Charakteristika von Nivolumab.

Seit der Zulassung im Jahr 2022 hat sich Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet etabliert und wird heute in den relevanten Leitlinien als einzige adjuvante Therapieoption [15, 59, 60] empfohlen. Durch Nivolumab konnte somit eine wichtige Versorgungslücke geschlossen und der Behandlungsalgorithmus grundlegend verändert werden – vom passiven beobachtenden Abwarten hin zu einer aktiven, evidenzbasierten adjuvanten Therapiestrategie, die die Prognose der Patient:innen nach der radikalen Resektion entscheidend verbessert.

Zusammenfassend bietet Nivolumab gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens, ausgedrückt durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens, eine Reduktion der Rezidivraten, den Erhalt der patientenberichteten Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Das Verträglichkeitsprofil ist bekannt und mit den etablierten Therapiealgorithmen gut handhabbar. Die Ergebnisse und die dazugehörigen Schlussfolgerungen zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verträglichkeit sind konsistent zu denen des Erstverfahrens aus dem Jahr 2022 [3, 51].

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

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 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit muskelinvasivem Urothelkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind oder bereits eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben; adjuvante Behandlung	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bristol Myers Squibb (BMS) (2025): OPDIVO® 600 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8898/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, adjuvante Therapie). [Zugriff: 23.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5661/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-821_BAnz.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
7. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment report. OPDIVO; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0100. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0100-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Bristol Myers Squibb (BMS) (2021): Erratum to Primary Clinical Study Report for Study CA209274 A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma.
9. Bristol Myers Squibb (BMS) (2020): Primary Clinical Study Report for Study CA209274 A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Nivolumab (Urothelkarzinom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 15.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5689/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-821.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 10.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3957/VerfO_2025-05-15_iK_2025-10-22.pdf.
12. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. [Zugriff: 16.07.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
13. Prasad SM, Decastro GJ, Steinberg GD (2011): Urothelial carcinoma of the bladder: definition, treatment and future efforts. *Nat Rev Urol*; 8(11):631–42.
14. Fajkovic H, Cha EK, Xylinas E, Rink M, Pycha A, Seitz C, et al. (2013): Disease-free survival as a surrogate for overall survival in upper tract urothelial carcinoma. *World Journal of Urology*; 31(1):5–11.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (2025): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 3.0, AWMF-Registrierungsnummer 032-038OL. [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_3/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2010): Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel, Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
18. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8899/2022-10-20_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_TrG.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9338/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-871_TrG.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9339/2023-03-16_AM-RL-XII_Pertuzumab-Trastuzumab_D-872_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Olaparib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit einer endokrinen Therapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9269/2023-02-16_AM-RL-XII_Olaparib_D-857_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, adjuvante Therapie, Monotherapie, vorbehandelte Patienten). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9196/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Niere_D-833_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht- kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11057/2024-12-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-1077_TrG.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger Chemotherapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10894/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1058_TrG.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11537/2025-06-05_AM-RL-XII_Ribociclib_D-1137_TrG.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atezolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11317/2025-03-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-1118_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Alectinib (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, hohes Rezidivrisiko, adjuvante Therapie). [Zugriff: 14.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11123/2025-01-16_AM-RL-XII_Alectinib_D-1079_TrG.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Dabrafenib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2669/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dabrafenib-D-383.pdf.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3479/9eba06dd7f407a2c9a5f5cec312e2e13/2020-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Emtansin_D-498.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Neratinib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3446/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Neratinib_S-506.pdf.
33. Bristol Myers Squibb (BMS) (2024): Protocol CA209-274: Statistical Analysis Plan; VERSION # 3.0.
34. Bristol Myers Squibb (BMS) (2024): Clinical Protocol CA209274, Protocol Amendment Number: 06.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab; Verfahrensnummer D-603. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-613/2021-05-20_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-603.pdf.
36. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Encorafenib; Verfahrensnummer D-551. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-559/2020-12-17_Geltende-Fassung_Encorafenib_D-551.pdf.

37. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Talazoparib; Verfahrensnummer D-545. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-554/2020-11-20_Geltende-Fassung_Talazoparib_D-545.pdf.
38. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst; 85(5):365–76.
39. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. (2000): A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. European Journal of Cancer 36(14):1796–807.
40. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. (2011): Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res; 20(10):1727–36.
41. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. (2004): Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? Qual Life Res; 13(2):311–20.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8901/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-823_TrG.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch(SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS ≥ 5 , HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie). [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8518/2022-05-19_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Verfahrensordnung: Änderung zum 5. Kapitel – Änderungen aus Anlass der Verordnung (EU) 2021/2282 EU-HTA sowie der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. [Zugriff: 24.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/7315/>.
45. Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-274|2014-003626-40 - An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer (NCT02632409). Stand des Eintrags: 08.01.2024 [Zugriff: 25.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632409>.
46. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-274 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (2014-003626-40). [Zugriff:

- 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40.
47. Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2016): CA209-274 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (2022-500630-29-00). Stand des Eintrags: 13.10.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500630-29-00?lang=en>.
 48. Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2022): 2014-003626-40, NCT02632409, U1111-1160-7285 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - CA209-274 (CTIS2022-500630-29-00). Stand des Eintrags: 15.09.2025 [Zugriff: 25.09.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-500630-29-00>.
 49. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): 2014-003626-40-NL, CA209-274, NCT02632409 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - CheckMate 274 (EUCTR2014-003626-40-AT). Stand des Eintrags: 08.04.2024 [Zugriff: 25.09.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003626-40-AT>.
 50. Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-003626-40, CA209-274 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint Pathway and nivoluMab Clinical Trial Evaluation 274) (NCT02632409). Stand des Eintrags: 15.01.2024 [Zugriff: 25.09.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632409>.
 51. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): Modul 4 R - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (OPDIVO®) - Zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5688/2022_04_29_Modul4R_Nivolumab.pdf.
 52. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. (2021): Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 384(22):2102 – 14.
 53. Galsky MD, Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Tomita Y, Nasroulah F, et al. (2023): Disease-free Survival Analysis for Patients with High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma from the Randomized CheckMate 274 Trial by PD-L1 Combined Positive Score and Tumor Cell Score. *European urology*; 83(5):432 – 40.
 54. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, et al. (2025): Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *Journal of Clinical Oncology*; 43(1):15 – 21.
 55. Kumar N (2021): Checkmate 274 trial: is Nivolumab the new standard in adjuvant setting for high-risk muscle invasive urothelial carcinoma? *Indian J Urol*; 37(4):369.
 56. Tomita Y, Kobayashi K, Kimura G, Oya M, Uemura H, Nishiyama H, et al. (2023): Adjuvant nivolumab versus placebo following radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: a subgroup analysis of Japanese patients enrolled in the phase 3 CheckMate 274 trial. *Japanese Journal of Clinical Oncology*; 53(1):16 – 25.

57. Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE, Broughton E, Braverman J, Nasroulah F, et al. (2022): Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. *European Urology Oncology*; 5(5):553 – 63.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Anfrage zu Bestätigung zur Geltungsdauer und der Befristungsaufgabe des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nivolumab (Verfahrens-Nr. 2022-05-01-D-821).
59. European Association of Urology (EAU) (2025): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. [Zugriff: 10.09.2025]. URL: <https://d56bochlurqnx.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2025.pdf>.
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer - Version 2.2025 — October 10, 2025. [Zugriff: 01.11.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>.
61. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*; 94(4):451–5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-63: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE – RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.09.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 September 23	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [61]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(transitional or urotheli* or bladder or ureter or urethra).mp.	528509
2	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumor*).mp.	7265036
3	1 and 2	231691
4	(MIUC or MIBC or TCC or TCCU or UCC).mp.	16292
5	exp transitional cell carcinoma/ or exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/ or exp bladder cancer/ or exp bladder neoplasms/ or exp ureteral neoplasms/	148412
6	3 or 4 or 5	238603
7	(adjuvant or neoadjuvant or resect* or surgery or surgical* or cystectomy or radical or nephrectomy or nephroureterectomy or ureterectomy).mp.	6116699
8	exp adjuvant/ or exp cystectomy/ or exp surgery/	6813863
9	7 or 8	8388241
10	6 and 9	115728
11	(nivolumab or opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).mp.	53377
12	exp nivolumab/	51660
13	11 or 12	53377
14	10 and 13	1535
15	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2802369
16	14 and 15	264

Tabelle 4-64: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE – RCT

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.09.2025	
Zeitsegment	1946 to September 24, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [61]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(transitional or urotheli* or bladder or ureter or urethra).mp.	321704
2	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumor*).mp.	5239370
3	1 and 2	135158
4	(MIUC or MIBC or TCC or TCCU or UCC).mp.	9774
5	exp transitional cell carcinoma/ or exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/ or exp bladder cancer/ or exp bladder neoplasms/ or exp ureteral neoplasms/	75730
6	3 or 4 or 5	140162
7	(adjuvant or neoadjuvant or resect* or surgery or surgical* or cystectomy or radical or nephrectomy or nephroureterectomy or ureterectomy).mp.	4356763
8	exp Cystectomy/ or exp General Surgery/	53666
9	7 or 8	4356763
10	6 and 9	53840
11	(nivolumab or opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).mp.	12544
12	exp nivolumab/	6472
13	11 or 12	12544
14	10 and 13	201
15	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1232401
16	14 and 15	41

Tabelle 4-65: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane Library – RCT

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.09.2025	
Zeitsegment	Bis August 2025	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(transitional or urotheli* or bladder or ureter or urethra).mp.	24889
2	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumor*).mp.	286375
3	1 and 2	8434
4	(MIUC or MIBC or TCC or TCCU or UCC).mp.	1114
5	exp transitional cell carcinoma/ or exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/ or exp bladder cancer/ or exp bladder neoplasms/ or exp ureteral neoplasms/	2633
6	3 or 4 or 5	9012
7	(adjuvant or neoadjuvant or resect* or surgery or surgical* or cystectomy or radical or nephrectomy or nephroureterectomy or ureterectomy).mp.	394117
8	exp Cystectomy/ or exp General Surgery/	1092
9	7 or 8	394117
10	6 and 9	5135
11	(nivolumab or opdivo or BMS-936558 or MDX-1106 or ONO-4538).mp.	3606
12	exp nivolumab/	1064
13	11 or 12	3606
14	10 and 13	97

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

Tabelle 4-66: Dokumentation der Recherche im Studienregister clinicaltrials.gov – RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.09.2025
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(urothelial carcinoma OR transitional cell carcinoma OR bladder OR ureter OR urethra OR MIUC OR MIBC OR TCC OR TCCU OR UCC) AND (adjuvant OR neoadjuvant OR resect* OR surgery or surgical* OR cystectomy OR radical OR nephrectomy OR nephroureterectomy OR ureterectomy) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106 OR L01XC17)
Treffer	55

Tabelle 4-67: Dokumentation der Recherche im Studienregister EU-CTR – RCT

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	25.09.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(urothelial carcinoma OR transitional cell carcinoma OR bladder OR ureter OR urethra OR MIUC OR MIBC OR TCC OR TCCU OR UCC) AND (adjuvant OR neoadjuvant OR resect* OR surgery or surgical* OR cystectomy OR radical OR nephrectomy OR nephroureterectomy OR ureterectomy) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106 OR L01XC17)
Treffer	24

Tabelle 4-68: Dokumentation der Recherche im Studienregister CTIS – RCT

Studienregister	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu
Datum der Suche	20.11.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Contain all of these terms: Nivolumab Contain any of these terms: urothelial, bladder, MIUC, MIBC, cystectomy
Treffer	17

Tabelle 4-69: Dokumentation der Recherche im Studienregister ICTRP – RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	25.09.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(urothelial carcinoma OR transitional cell carcinoma OR bladder OR ureter OR urethra OR MIUC OR MIBC OR TCC OR TCCU OR UCC) AND (adjuvant OR neoadjuvant OR resect* OR surgery or surgical* OR cystectomy OR radical OR nephrectomy OR nephroureterectomy OR ureterectomy) AND (nivolumab OR opdivo OR BMS-936558 OR ONO-4538 OR MDX-1106 OR L01XC17)
Treffer	93 records for 41 trials

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

Tabelle 4-70: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRT) (2016): A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma. URL: https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-02718312 .	A7
2	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRT) (2016): A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH HIGH RISK INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA. URL: https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-01847479 .	A7
3	clinicaltrials.gov (2015): A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint Pathway and nivolumab Clinical Trial Evaluation 274) A1 - Anonymous. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632409 https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emctr&NEWS=N&AN=NCT02632409 .	A7
4	Martini A, Yu M, Raggi D, Joshi H, Fallara G, Montorsi F, et al. (2022): Adjuvant immunotherapy in patients with high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: The potential impact of informative censoring. Cancer; 128(15):2892 – 7.	A7
5	Fenner A (2021): Adjuvant nivolumab improves survival after radical cystectomy. Nature Reviews Urology; 18(8):444.	A7
6	Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Milowsky MI, Schenker M, Valderrama BP, et al. (2025): Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. Journal of Clinical Oncology; 43(1):15 EP – 21.	Eingeschlossen
7	Galsky MD, Bajorin DF, Tomita Y, Ye D, Agerbaek M, Enting D, et al. (2025): Adjuvant nivolumab in muscle-invasive urothelial carcinoma: exploratory biomarker analysis of the randomized phase 3 CheckMate 274 trial. Nature Medicine; 31(9):3062–73.	A4

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
8	Tomita Y, Kobayashi K, Kimura G, Oya M, Uemura H, Nishiyama H, et al. (2023): Adjuvant nivolumab versus placebo following radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: a subgroup analysis of Japanese patients enrolled in the phase 3 CheckMate 274 trial. Japanese Journal of Clinical Oncology; 53(1):16 EP – 25.	Eingeschlossen
9	Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. (2021): Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine; 384(22):2102 EP – 14.	Eingeschlossen
10	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRT) (2015): An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: cHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 274);	A7
11	Kumar N (2021): Checkmate 274 trial: is Nivolumab the new standard in adjuvant setting for high-risk muscle invasive urothelial carcinoma? Indian journal of urology; 37(4):369.	Eingeschlossen
12	Galsky MD, Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Tomita Y, Nasroulah F, et al. (2023): Disease-free Survival Analysis for Patients with High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma from the Randomized CheckMate 274 Trial by PD-L1 Combined Positive Score and Tumor Cell Score. European Urology; 83(5):432 EP – 40.	Eingeschlossen
13	Chen W, Yoshida S, Miura N, Fukuda S, Fukushima H, Waseda Y, et al. (2024): Effectiveness and safety of pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab as adjuvant therapy for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: an indirect comparison. Frontiers in Oncology; 14:1527540.	A3
14	Geynisman DM, Chepynoga K, Yates G, Tate A, Kurt M, Patel MY, et al. (2025): Estimating the Impact of Adjuvant Treatment With Nivolumab on Long-Term Survivorship Rates Compared With Surveillance in Muscle Invasive Urothelial Carcinoma: Mixture Cure Modeling Analyses of Disease-Free Survival From the Phase 3 CheckMate 274 Trial. Clinical Genitourinary Cancer; 23(3):102335.	A4
15	Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE, Broughton E, Braverman J, Nasroulah F, et al. (2022): Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. European Urology Oncology; 5(5):553 EP – 63.	Eingeschlossen
16	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRT) (2016): Nivolumab versus placebo after surgery in subjects with urinary tract cancer. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - CheckMate 274;	A7
17	Bhirud DP (2023): Post hoc analysis of CheckMate 274 trial for programmed death-ligand 1 expression and outcome. Indian Journal of Urology; 39(4):335 EP – 6.	A7

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

Tabelle 4-71: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov)

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT03387761	The Netherlands Cancer Institute (2018):N17NAB CA209-9Y4 - Neo-Adjuvant Bladder Urothelial Carcinoma COmbination-immunotherapy(NCT03387761). Stand des Eintrags: 05.03.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03387761	A2
2	NCT06341478	IRCCS San Raffaele (2024):IG-2022-27746 - Investigator Grant (IG) 2022 27746(NCT06341478). Stand des Eintrags: 02.04.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06341478	A6
3	NCT06682728	University of California, Irvine (2024):4473 UCI 23-59 - Adjuvant Sacituzumab Govitecan and Nivolumab in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma At High-Risk Recurrence(NCT06682728). Stand des Eintrags: 26.03.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06682728	A2
4	NCT06421311	Bristol-Myers Squibb (2024):CA209-1416 - Observational Study of Muscle Invasive Urothelial Carcinoma Participants Treated With Adjuvant Nivolumab in France(NCT06421311). Stand des Eintrags: 05.06.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06421311	A5
5	NCT04209114	Bristol-Myers Squibb (2020):CA045-009 2018-002676-40 18-214-13 - A Study of Nivolumab Plus Bempegaldesleukin (Bempeg/NKTR-214) vs Nivolumab Alone vs Standard of Care in Participants With Bladder Cancer That May Have Invaded The Muscle Wall of the Bladder and Who Cannot Get Cisplatin, A Type of Medicine Given To Treat Bladder Cancer(NCT04209114). Stand des Eintrags: 27.06.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209114	A1
6	NCT03294304	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2018):2017LS039 - BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Nivolumab, Gemcitabine, and Cisplatin in Treatment of Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) Undergoing Cystectomy(NCT03294304). Stand des Eintrags: 16.12.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03294304	A1

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
7	NCT05779592	Bristol-Myers Squibb (2022):CA209-6H7 - A Study to Evaluate Nivolumab in Japanese Participants With Muscle-invasive Urothelial Carcinoma(NCT05779592). Stand des Eintrags: 27.06.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05779592	A5
8	NCT03993249	Hellenic GenitoUrinary Cancer Group (2019):REQ-0000020479 - Nivolumab Plus Chemoradiotherapy in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) Not Undergoing Cystectomy(NCT03993249). Stand des Eintrags: 23.03.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03993249	A1
9	NCT05496192	Bristol-Myers Squibb (2023):CA209-6L6 2022-000294-67 U1111-1273-4725 - A Study of Nivolumab Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Switch in Adjuvant Melanoma and Bladder Cancer(NCT05496192). Stand des Eintrags: 14.04.2023. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05496192	A1
10	NCT03518320	Taris Biomedical LLC (2019):TAR-200-104 - Safety and Tolerability of TAR-200 and Nivolumab in Subjects With Muscle-Invasive Bladder Cancer(NCT03518320). Stand des Eintrags: 27.08.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03518320	A2
11	NCT04506554	Fox Chase Cancer Center (2020):GU-176 20-1047 - A Study of Risk Enabled Therapy After Neoadjuvant Immunochemotherapy for Bladder Cancer(NCT04506554). Stand des Eintrags: 04.07.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04506554	A2
12	NCT03529890	Technical University of Munich (2019):AB 65/18 CA209-9WT - Radio-Immunotherapy Before Cystectomy in Locally Advanced Urothelial Carcinoma of the Bladder(NCT03529890). Stand des Eintrags: 20.10.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529890	A2
13	NCT02845323	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2017):J1682 IRB00103062 - Neoadjuvant Nivolumab With and Without Urelumab in Cisplatin-Ineligible or Chemotherapy-refusing Patients With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder(NCT02845323). Stand des Eintrags: 15.07.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02845323	A2
14	NCT06534983	Hoffmann-La Roche (2024):BO45230 2023-509023-40-00 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Autogene Cevumeran With Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma (MIUC)(NCT06534983). Stand des Eintrags: 04.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06534983	A2
15	NCT04610671	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020):MCC-20575 - Study of CG0070 Combined With Nivolumab in Cisplatin Ineligible Patients With MIBC(NCT04610671). Stand des Eintrags: 29.08.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04610671	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT05987241	National Cancer Institute (NCI) (2024):NCI-2023-05980 NCI-2023-05980 A032103 A032103 U10CA180821 - Testing the Role of DNA Released From Tumor Cells Into the Blood in Guiding the Use of Immunotherapy After Surgical Removal of the Bladder, Kidney, Ureter, and Urethra for Urothelial Cancer Treatment, MODERN Study(NCT05987241). Stand des Eintrags: 25.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05987241	A1
17	NCT03532451	PrECOG, LLC. (2019):PrE0807 CA209-9DF - Phase Ib Feasibility Trial of Neoadjuvant Nivolumab/Lirilumab in Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Bladder Cancer(NCT03532451). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03532451	A2
18	NCT03106610	M.D. Anderson Cancer Center (2017):2016-0432 NCI-2017-00647 - Trial of Anti-PD-1 (Nivolumab) in Bladder Cancer Patients Recently Treated With Intravesical BCG Immunotherapy(NCT03106610). Stand des Eintrags: 24.05.2018. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106610	A1
19	NCT04876313	IRCCS San Raffaele (2022):NURE-Combo 2020-005050-20 - An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Nivolumab and Nab-paclitaxel Before Radical Cystectomy for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (NURE-Combo)(NCT04876313). Stand des Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876313	A5
20	NCT02496208	National Cancer Institute (NCI) (2015):NCI-2014-02379 NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078 - Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors(NCT02496208). Stand des Eintrags: 08.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02496208	A2
21	NCT03661320	Bristol-Myers Squibb (2018):CA017-078 2024-512158-12 - A Study to Compare Chemotherapy Alone Versus Chemotherapy Plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Therapy After Surgery With Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants With Muscle Invasive Bladder Cancer(NCT03661320). Stand des Eintrags: 31.05.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03661320	A2
22	NCT04960709	AstraZeneca (2021):D910PC00001 2020-005452-38 - Treatment Combination of Durvalumab, Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab and Enfortumab Vedotin in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer Ineligible to Cisplatin or Who Refuse Cisplatin(NCT04960709). Stand des Eintrags: 15.07.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04960709	A2
23	NCT06983210	Nagoya University (2025):MIKE-1(362003) - Clinical Trial of AM80 in Combination With Gemcitabine, Cisplatin, and Nivolumab in Patients With Urothelial Carcinoma(NCT06983210). Stand des Eintrags: 14.08.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06983210	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
24	NCT04434560	Sarah Sammons, MD (2020):Pro00103812 CA184-583 - Neoadjuvant Immunotherapy in Brain Metastases(NCT04434560). Stand des Eintrags: 26.07.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434560	A1
25	NCT01968109	Bristol-Myers Squibb (2013):CA224-020 2023-508067-70 - An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors(NCT01968109). Stand des Eintrags: 14.03.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01968109	A2
26	NCT05531123	Fudan University (2022):ReBirth-01 - Risk-stratification Based Bladder-sparing Modalities for Muscle-invasive Bladder Cancer(NCT05531123). Stand des Eintrags: 12.07.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05531123	A6
27	NCT06059547	CatalYm GmbH (2023):CTL-002-002 - Neoadjuvant Immunotherapy Combined With the Anti-GDF-15 Antibody Visugromab to Treat Muscle Invasive Bladder Cancer(NCT06059547). Stand des Eintrags: 02.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06059547	A2
28	NCT02632409	Bristol-Myers Squibb (2016):CA209-274 2014-003626-40 - An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer(NCT02632409). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632409	Eingeschlossen
29	NCT04871594	The Netherlands Cancer Institute (2021):M21TUR - Pre-operative Immunotherapy in Stage II-III Urothelial Cancer(NCT04871594). Stand des Eintrags: 05.03.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04871594	A1
30	NCT05160285	YULISU (2020):KCGMHCTC-2019005 CPRPG8J0011 - Neoadjuvant Nivolumab for Upper Tract Urothelial Carcinoma(NCT05160285). Stand des Eintrags: 16.12.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05160285	A1
31	NCT02897765	BioNTech US Inc. (2016):NT-001 - A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer(NCT02897765). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02897765	A2
32	NCT03606174	Mirati Therapeutics Inc. (2018):516-003 - A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma(NCT03606174). Stand des Eintrags: 24.08.2023. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606174	A2
33	NCT05200988	The Netherlands Cancer Institute (2022):M21IDB - Checkpoint Inhibition and Chemoradiotherapy as Bladder Sparing Treatment in UC(NCT05200988). Stand des Eintrags: 18.03.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05200988	A1

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
34	NCT04848519	Emory University (2021):STUDY00002186 NCI-2021-00437 WINSHIP5200-20 P30CA138292 - Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Propranolol Hydrochloride In Patients With Urothelial Carcinoma(NCT04848519). Stand des Eintrags: 10.06.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848519	A3
35	NCT05111574	National Cancer Institute (NCI) (2022):NCI-2021-11794 NCI-2021-11794 A091903 A091903 U10CA180821 - Using Nivolumab Alone or With Cabozantinib to Prevent Mucosal Melanoma Return After Surgery(NCT05111574). Stand des Eintrags: 25.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05111574	A1
36	NCT03229278	Rutgers, The State University of New Jersey (2017):051707 NCI-2017-01155 Pro20170000453 Pro20170000453 P30CA072720 - Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma(NCT03229278). Stand des Eintrags: 06.12.2023. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03229278	A2
37	NCT03520491	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018):18-042 - A Study to Test the Safety of Immunotherapy With Nivolumab Alone or With Ipilimumab Before Surgery for Bladder Cancer Patients Who Are Not Suitable for Chemotherapy(NCT03520491). Stand des Eintrags: 15.04.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03520491	A2
38	NCT04637594	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2022):A031901 NCI-2020-08395 U10CA180821 - Trying to Find the Correct Length of Treatment with Immune Checkpoint Therapy(NCT04637594). Stand des Eintrags: 15.01.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04637594	A2
39	NCT03661632	Bristol-Myers Squibb (2018):CA044-001 2018-002108-15 - An Investigational Immunotherapy Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Solid Tumors(NCT03661632). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03661632	A2
40	NCT03633110	Genocea Biosciences, Inc. (2018):GEN-009-101 - Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine(NCT03633110). Stand des Eintrags: 19.04.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03633110	A2
41	NCT06237920	The Netherlands Cancer Institute (2024):M23TRR - Stage II-IIIa Urothelial Cancer Randomizing Pre-operative Nivolumab With or Without Relatlimab(NCT06237920). Stand des Eintrags: 03.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06237920	A2
42	NCT03171025	University of Utah (2017):HCl100769 - Adjuvant Nivolumab Following Chemo-Radiation in Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer(NCT03171025). Stand des Eintrags: 24.02.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03171025	A5
43	NCT03558087	Matthew Galsky (2018):HCRN GU16-257 - Gemcitabine, Cisplatin, Plus Nivolumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing(NCT03558087). Stand des Eintrags: 27.06.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03558087	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
44	NCT06724159	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2024):SOGUG-PRINCIS - Observational Study of the Effectiveness of Funded Drugs for Genitourinary Tumors.(NCT06724159). Stand des Eintrags: 04.06.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06724159	A1
45	NCT02834013	National Cancer Institute (NCI) (2017):NCI-2016-01041 NCI-2016-01041 S1609 S1609 U10CA180888 - Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors(NCT02834013). Stand des Eintrags: 22.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02834013	A2
46	NCT06738797	Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes (2024):NIMAO/2023-2/NH01 - Association Between the SPHERTEST in Vitro Test and Response to Checkpoint Inhibitor Treatments in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma(NCT06738797). Stand des Eintrags: 16.04.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06738797	A1
47	NCT03511391	University Hospital, Ghent (2018):EC2017/1678 - CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors(NCT03511391). Stand des Eintrags: 23.01.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511391	A2
48	NCT06586255	Abramson Cancer Center at Penn Medicine (2025):UPCC 16824 856691 - Adjuvant Concurrent Immunotherapy and Radiotherapy for the Treatment of Bladder Cancer(NCT06586255). Stand des Eintrags: 08.05.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06586255	A5
49	NCT06204614	Brigham and Women's Hospital (2024):23-269 - Drug Screening Using IMD in Bladder Cancer(NCT06204614). Stand des Eintrags: 12.01.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06204614	A1
50	NCT05203913	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2023):4353 - Cisplatin, Nab-paclitaxel, Nivolumab With Radiotherapy After Resection of Non-Metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer(NCT05203913). Stand des Eintrags: 04.10.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05203913	A2
51	NCT05384496	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2022):22-017 - Axitinib and Nivolumab for the Treatment of Mucosal Melanoma(NCT05384496). Stand des Eintrags: 25.02.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384496	A2
52	NCT04149574	Bristol-Myers Squibb (2020):CA209-7G8 - A Study Comparing the Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Versus BCG Alone in Participants With High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC)(NCT04149574). Stand des Eintrags: 16.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04149574	A2
53	NCT03527251	Sun Yat-sen University (2018):2018-FXY-032 - Anti-CTLA-4 Antibody Followed by Anti-PD-1 Antibody in Recurrent or Metastatic NSCLC(NCT03527251). Stand des Eintrags: 30.05.2018. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03527251	A1

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT03693014	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018):18-359 - A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors(NCT03693014). Stand des Eintrags: 04.10.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03693014	A1
55	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI) (2015):NCI-2015-00054 NCI-2015-00054 EAY131 EAY131 U10CA180820 U24CA196172 - Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial)(NCT02465060). Stand des Eintrags: 22.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465060	A1

Tabelle 4-72: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR)

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
1	2014-003625-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation (1-27):CA209-275 - A phase II single arm clinical trial of nivolumab (BMS-936558) in subjects with metastatic or unresectable urothelial cancer who have progressed or recurred following treatment with a platinum agent (2014-003625-17). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003625-17	A5
2	2014-003626-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation (7-13):CA209-274 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma(2014-003626-40). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003626-40	Eingeschlossen
3	2016-004857-33	AIO-Studien-gGmbH (6-01):0416-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma(2016-004857-33). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004857-33	A5
4	2017-001319-36	BioClin Therapeutics, Inc. (8-23):FIERCE-21(B-701-U21) - 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,...(2017-001319-36). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
5	2021-005364-22	Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) (raCT):SOGUG-2021-IEC(VEJ)-4 - Phase II non randomized clinical trial of NIVOLUMAB/IPILIMUMAB maintenance following first-line chemotherapy in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer.(2021-005364-22). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005364-22	A2
6	2020-005452-38	AstraZeneca AB (1-18):D910PC00001 - 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 En...(2020-005452-38). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38	A2
7	2022-000294-67	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2-21):CA209-6L6 - A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch from Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants with Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma ...(2022-000294-67). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000294-67	A3
8	2018-001823-38	Technische Universität München, Fakultät für Medizin vertreten durch den Dekan (1-26):AB65/18 - A prospective, single arm, multicenter, phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative RADIation therapy before radical CystEctomy combined with ImmunoTherapy in locally advanced urot...(2018-001823-38). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001823-38	A5
9	2016-003881-14	Bristol-Myers Squibb International Corporation (6-12):CA209-901 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated ...(2016-003881-14). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14	A2
10	2019-000854-69	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (7-25):IPI-549-02 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Control Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nivolumab Administered in Combination with IPI 549 Compared to Nivolumab Monotherapy in...(2019-000854-69). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000854-69	A3
11	2017-003581-27	Bristol-Myers Squibb International Corporation (7-03):CA209-9UT - A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined with Intravesical BCG in Participants with BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Ca...(2017-003581-27). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003581-27	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
12	2018-002108-15	Bristol-Myers Squibb International Corporation (9-25):CA044-001 - Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors(2018-002108-15). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15	A2
13	2021-001443-27	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE (1-02):CA209-6E8,CNN-BC - Efficacy and safety of the combination of Cisplatin plus Nab-paclitaxel and Nivolumab with radiotherapy after maximal tumor resection in non-metastatic muscle invasive Bladder Cancer. (CA209-6E8, C...(2021-001443-27). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001443-27	A2
14	2022-002816-22	Catalym GmbH (3-09):CTL-002-002 - A multi-center Phase 2 study of neoadjuvant immunotherapy in combination with the anti-GDF-15 antibody visugromab (CTL-002) for the treatment of muscle invasive bladder cancer(2022-002816-22). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002816-22	A1
15	2020-005050-20	OSPEDALE SAN RAFFAELE (0-13):NURE-Combo - An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant nivolumab and nab-paclitaxel before cystectomy for patients with muscle-invasive bladder cancer(2020-005050-20). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005050-20	A1
16	2021-004420-15	NKI-AVL (1-30):M21IDB - A Phase 2 clinical study to assess efficacy of Induction ipilimumab/nivolumab to spare the Bladder in urothelial bladder cancer (Indi-Blade)(2021-004420-15). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004420-15	A2
17	2016-004989-25	Incyte Biosciences International Sàrl (9-28):INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.(2016-004989-25). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A2
18	2017-000300-26	Eisai Ltd. (0-20):E7080-A001-111 - A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors(2017-000300-26). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	A2
19	2017-002323-25	Center for cancer immune therapy (9-22):AA1720 - Adoptive cell therapy across cancer diagnoses(2017-002323-25). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25	A6

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
20	2017-004751-23	AMC (1-05):CA2099TT - A Phase 1b-2 study of Mitomycin-C / Capecitabine chemoradiotherapy combined with Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab monotherapy as bladder sparing curative treatment for muscle Invasive bladder...(2017-004751-23). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004751-23	A2
21	2021-000038-33	Dragonfly Therapeutics, Inc. (8-25):DF6002-001 - A Phase 1/2, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF6002 as a Monoth...(2021-000038-33). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000038-33	A2
22	2016-003543-11	Nektar Therapeutics (7-10):16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Ad...(2016-003543-11). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11	A2
23	2017-002474-39	Nykode Therapeutics AS (1-17):VBN-01 - An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy...(2017-002474-39). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	A2
24	2022-000776-19	AstraZeneca AB (1-03):D926UC00001 - A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients wi...(2022-000776-19). [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000776-19	A2

Tabelle 4-73: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in CTIS)

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
1	2022-500630-29-00	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2016): CA209-274 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (2022-500630-29-00). Stand des Eintrags: 13.10.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500630-29-00?lang=en .	Eingeschlossen
2	2022-501784-40-00	Bristol Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-901 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab, or with Standard of Care Chemotherapy, versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (2022-501784-40-00). Stand des Eintrags: 28.07.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-501784-40-00?lang=en .	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
3	2023-503554-12-00	Bristol Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-8KX - CA209-8KX Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy (2023-503554-12-00). Stand des Eintrags: 19.07.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503554-12-00?lang=en .	A1
4	2023-507460-39-00	Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting (2024): N/A - A phase 2 trial in stage II-IIIa urothelial cancer randomizing pre-operative nivolumab with or without relatlimab - TURANDORELA (2023-507460-39-00). Stand des Eintrags: 07.05.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507460-39-00?lang=en .	A1
5	2023-508067-70-00	Bristol Myers Squibb International Corporation (2015): CA224-020 - A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors (2023-508067-70-00). Stand des Eintrags: 14.01.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508067-70-00?lang=en .	A2
6	2023-508267-69-00	Exelixis Inc. (2023): XB002-101 - A dose-escalation and expansion study of the safety and pharmacokinetics of XB002 as single-agent and combination therapy in subjects with inoperable locally advanced or metastatic solid tumors (2023-508267-69-00). Stand des Eintrags: 07.10.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508267-69-00?lang=en .	A2
7	2023-508954-25-00	Bristol Myers Squibb International Corporation (2022): CA043-001 - A Phase 1/2 First-in-human Study of BMS-986288 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Malignant Tumors (2023-508954-25-00). Stand des Eintrags: 19.06.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508954-25-00?lang=en .	A2
8	2023-509460-19-00	Amsterdam UMC (N/A): N/A - A phase 1b-2 study of mitomycin-C / capecitabine chemoradiotherapy combined with ipilimumab and nivolumab or nivolumab monotherapy as bladder sparing curative treatment for muscle invasive bladder cancer: the CRIMI study (2023-509460-19-00). Stand des Eintrags: 11.10.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509460-19-00?lang=en .	A2
9	2023-510061-10-00	Exelixis Inc. (2023): XL092-002 - A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination with Immuno-Oncology Agents in Subjects with Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors (2023-510061-10-00). Stand des Eintrags: 06.11.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510061-10-00?lang=en .	A2
10	2024-510655-36-00	Bicycletx Limited (2022): BT5528-100 - A Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT5528 in Patients with Advanced Malignancies Associated with EphA2 Expression (2024-510655-36-00). Stand des Eintrags: 03.12.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510655-36-00?lang=en .	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
11	2024-512158-12-00	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2018): CA017-078 - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant Chemotherapy alone versus Neoadjuvant Chemotherapy plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post- Surgery Therapy with Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (2024-512158-12-00). Stand des Eintrags: 20.10.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512158-12-00?lang=en .	A2
12	2024-512211-41-00	Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting (2022): M21IDB - A Phase 2 clinical study to assess efficacy of Induction ipilimumab/nivolumab to spare the Bladder in urothelial bladder cancer (Indi-Blade) (2024-512211-41-00). Stand des Eintrags: 10.10.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512211-41-00?lang=en .	A1
13	2024-513707-14-00	Unicancer (2022): UC-IMM-2101 - MOIO_Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with locally advanced or metastatic cancer in response after 6 months of standard IO (2024-513707-14-00). Stand des Eintrags: 22.04.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513707-14-00?lang=en .	A3
14	2024-514293-46-00	Grupo Espanol De Oncologia Genitourinaria-Socug GEDOG-S, Grupo Espanol De Oncologia Genitourinaria-Socug, (2022): N/A - Phase II non randomized clinical trial of NIVOLUMAB/IPILIMUMAB maintenance following first-line chemotherapy in unresectable locally advanced or metastatic urothelial cancer (SOGUG-VEXILLUM) (2024-514293-46-00). Stand des Eintrags: 20.06.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514293-46-00?lang=en .	A2
15	2024-516540-25-00	Bristol Myers Squibb International Corporation (2013): CA209-032 - A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors (2024-516540-25-00). Stand des Eintrags: 22.11.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516540-25-00?lang=en .	A5
16	2024-517378-22-00	Fondazione Centro Nazionale Di Adroterapia Oncologica (N/A): CNAO 44 2021C - Immune checkpoint inhibitors and Carbon iON radiotherapy In solid Cancers with stable disease (ICONIC) (2024-517378-22-00). Stand des Eintrags: 26.11.2024 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-517378-22-00?lang=en .	A2
17	2024-518937-26-00	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2023): CA209-6E8, CNN-BC - Efficacy and safety of the combination of cisplatin plus Nab-paclitaxel and Nivolumab with radiotherapy after maximal tumor resection in non-metastatic muscle invasive Bladder Cancer. (CA209-6E8, CNN-BC trial) (2024-518937-26-00). Stand des Eintrags: 02.10.2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-518937-26-00?lang=en .	A2

Tabelle 4-74: Suche nach RCT – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP)

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
1	ChiCTR2500102460	Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University (2025):- - Evaluation of the safety and efficacy of nivolumab combined with sitagliptin in the adjuvant treatment of muscle-invasive urothelial carcinoma: A phase Ib/II prospective clinical study(ChiCTR2500102460). Stand des Eintrags: 19.05.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2500102460	A2
2	NCT06682728	University of California, Irvine (2024):4473, UCI 23-59 - Adjuvant Sacituzumab Govitecan Plus Nivolumab in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma At High-Risk for Recurrence(NCT06682728). Stand des Eintrags: 07.04.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06682728	A2
3	NCT06534983	Hoffmann-La Roche (2024):2023-509023-40-00, BO45230 - A Randomized Phase II, Double-Blind, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Autogene Cevumeran Plus Nivolumab Versus Nivolumab as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma(NCT06534983). Stand des Eintrags: 15.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06534983	A2
4	CTIS2023-509023-40-00	F. Hoffmann-La Roche AG (2024):- - A RANDOMIZED PHASE II, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF AUTOGENE CEVUMERAN PLUS NIVOLUMAB VERSUS NIVOLUMAB AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK MUSCLE- INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA - BO45230(CTIS2023-509023-40-00). Stand des Eintrags: 26.05.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509023-40-00	A2
5	NCT06421311	Bristol-Myers Squibb (2024):CA209-1416 - Ambispective Observational Study of Muscle Invasive Urothelial Carcinoma Patients Treated With Adjuvant Nivolumab in France(NCT06421311). Stand des Eintrags: 08.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06421311	A5
6	ChiCTR2400082842	Fujian Provincial Hospital (2024):- - Analysis of the efficacy and safety of adjuvant immunotherapy in preventing recurrence after radical surgery for high-risk urothelial cancer with or without neoadjuvant therapy(ChiCTR2400082842). Stand des Eintrags: 15.04.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082842	A3
7	CTIS2023-507460-39-00	Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis Stichting (2023):NCT06237920 - A phase 2 trial in stage II-IIIa urothelial cancer randomizing pre-operative nivolumab with or without relatlimab - TURANDORELA(CTIS2023-507460-39-00). Stand des Eintrags: 01.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507460-39-00	A1

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT06059547	CatalYm GmbH (2023):CTL-002-002 - A Multi-center Phase 2 Study of Neoadjuvant Immunotherapy in Combination With the Anti-GDF-15 Antibody Visugromab (CTL-002) for the Treatment of Muscle Invasive Bladder Cancer(NCT06059547). Stand des Eintrags: 08.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06059547	A2
9	NCT05987241	National Cancer Institute (NCI) (2023):A032103, NCI-2023-05980, U10CA180821 - MODERN: An Integrated Phase 2/3 and Phase 3 Trial of MRD-Based Optimization of ADjuvant ThErapy in URothelial CaNcer(NCT05987241). Stand des Eintrags: 15.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05987241	A1
10	NCT05779592	Bristol-Myers Squibb (2023):CA209-6H7 - An Observational Study Evaluating Treatment Situations of Adjuvant Nivolumab for Muscle-invasive Urothelial Carcinoma in Japan(NCT05779592). Stand des Eintrags: 08.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05779592	A5
11	NCT05496192	Bristol-Myers Squibb (2022):2022-000294-67, CA209-6L6, U1111-1273-4725 - A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch From Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants With Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma Originating in the Bladder(NCT05496192). Stand des Eintrags: 24.04.2023. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05496192	A1
12	2022-000294-67	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2022):CA209-6L6 - A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch from Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants with Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma Originating in the Bladder(2022-000294-67). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000294-67-DE	A3
13	CTIS2022-500630-29-00	Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (2022):2014-003626-40, NCT02632409, U1111-1160-7285 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - CA209-274(CTIS2022-500630-29-00). Stand des Eintrags: 15.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-500630-29-00	Eingeschlossen
14	NCT05203913	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2021):4353 - Efficacy and Safety of the Combination of Cisplatin Plus Nab-paclitaxel and Nivolumab With Radiotherapy After Maximal Tumor Resection in Non-metastatic Muscle Invasive Bladder Cancer.(NCT05203913). Stand des Eintrags: 14.10.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203913	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
15	NCT05111574	National Cancer Institute (NCI) (2021):A091903, NCI-2021-11794, U10CA180821 - A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab With or Without Cabozantinib in Patients With Resected Mucosal Melanoma(NCT05111574). Stand des Eintrags: 15.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05111574	A1
16	2021-001443-27	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE (2021):CA209-6E8,CNN-BC - Efficacy and safety of the combination of Cisplatin plus Nab-paclitaxel and Nivolumab with radiotherapy after maximal tumor resection in non-metastatic muscle invasive Bladder Cancer.(2021-001443-27). Stand des Eintrags: 16.12.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001443-27-IT	A2
17	NCT04960709	AstraZeneca (2021):2020-005452-38, D910PC00001 - 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)(NCT04960709). Stand des Eintrags: 08.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04960709	A2
18	NCT04871594	The Netherlands Cancer Institute (2021):M21TUR - A Phase 1b Trial in Stage II-III Urothelial Cancer to Explore Pre-operative Immunotherapy(NCT04871594). Stand des Eintrags: 17.03.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04871594	A1
19	NCT04876313	IRCCS San Raffaele (2021):2020-005050-20, NURE-Combo - An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Nivolumab and Nab-paclitaxel Before Radical Cystectomy for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer(NCT04876313). Stand des Eintrags: 17.05.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04876313	A5
20	NCT04506554	Fox Chase Cancer Center (2020):20-1047, GU-176 - A Phase II Trial of Risk Enabled Therapy After Neoadjuvant Immunochemotherapy for Bladder Cancer(NCT04506554). Stand des Eintrags: 08.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04506554	A2
21	NCT03993249	Hellenic GenitoUrinary Cancer Group (2019):REQ-0000020479 - Nivolumab Plus Chemoradiotherapy in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) Not Undergoing Cystectomy: a Phase II, Randomized Study(NCT03993249). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03993249	A1

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
22	JPRN-jRCT2080224662	ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (2019):2017-004692-31, JapicCTI-194734, NCT03661320 - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant Chemotherapy Alone Versus Neoadjuvant Chemotherapy Plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post- Surgery Therapy With Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants With Muscle- Invasive Bladder Cancer(JPRN-jRCT2080224662). Stand des Eintrags: 18.07.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224662	A3
23	2018-003447-34	Hellenic Genitourinary Cancer Group (HGUCG) (2019):REQ-0000020479 - Nivolumab plus chemoradiotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) not undergoing cystectomy: a phase II, randomized study(2018-003447-34). Stand des Eintrags: 16.12.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003447-34-GR	A1
24	2018-002676-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019):CA045-009, NCT04209114, Nektar Therapeutics - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant and Adjuvant Nivolumab Plus Bempegaldesleukin (NKTR-214), Versus Nivolumab Alone Versus Standard of Care in Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Who Are Cisplatin Ineligible(2018-002676-40). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002676-40-DE	A1
25	2017-004692-31	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018):2017-004692-31-DE, CA017-078, NCT03661320 - A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant Chemotherapy alone versus Neoadjuvant Chemotherapy plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post- Surgery Therapy with Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer(2017-004692-31). Stand des Eintrags: 08.07.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004692-31-NO	A1
26	NCT03558087	Matthew Galsky (2018):HCRN GU16-257 - Neoadjuvant Gemcitabine, Cisplatin, Plus Nivolumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing(NCT03558087). Stand des Eintrags: 13.05.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558087	A2
27	NL-OMON55840	Academisch Medisch Centrum (2018):CTIS2023-509460-19-00, EUCTR2017-004751-23-NL, NCT03844256, NL64149.018.18 - A Phase 1b-2 study of Mitomycin-C / Capecitabine chemoradiotherapy combined with Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab monotherapy as bladder sparing curative treatment for muscle Invasive bladder Cancer: the CRIMI study. - CRIMI(NL-OMON55840). Stand des Eintrags: 09.12.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55840	A2

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
28	NCT03532451	PrECOG, LLC. (2018):CA209-9DF, PrE0807 - Phase Ib Feasibility Trial of Neoadjuvant Nivolumab/Lirilumab in Cisplatin-Ineligible Muscle-Invasive Bladder Cancer(NCT03532451). Stand des Eintrags: 14.11.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532451	A2
29	NCT03520491	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018):18-042 - A Pilot Study to Evaluate the Safety of Neoadjuvant Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab for Cisplatin-Ineligible Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer (CA209-9DJ)(NCT03520491). Stand des Eintrags: 28.04.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520491	A2
30	NCT03518320	Taris Biomedical LLC (2018):TAR-200-104 - A Multicenter Study of TAR-200 in Combination With Nivolumab (OPDIVO) in Subjects With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Who Are Scheduled for Radical Cystectomy and Are Ineligible for or Refusing Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy(NCT03518320). Stand des Eintrags: 02.09.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518320	A2
31	NCT03529890	Technical University of Munich (2018):AB 65/18, CA209-9WT - A Prospective, Single Arm, Multicenter, Phase II-Trial to Assess Safety and Efficacy of Preoperative RAdiation Therapy Before Radical CystEctomy Combined With ImmunoTherapy in Locally Advanced Urothelial Carcinoma of the Bladder(NCT03529890). Stand des Eintrags: 31.10.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03529890	A2
32	NL-OMON55844	Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (2017):EUCTR2017-003831-12-NL, NCT03387761, NL62511.031.17 - Phase 1B Study to assess safety and efficacy of Neo-Adjuvant Bladder Urothelial Carcinoma COmbination-immunotherapy (NABUCCO) - NABUCCO(NL-OMON55844). Stand des Eintrags: 01.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55844	A2
33	NCT03294304	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2017):2017LS039 - BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial): Phase II Trial of Neoadjuvant Nivolumab With Cisplatin and Gemcitabine in Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Patients Undergoing Radical Cystectomy(NCT03294304). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03294304	A1
34	NCT03171025	University of Utah (2017):HCI100769 - A Phase II Open Label Single Arm Study of Adjuvant Nivolumab Following Chemo-Radiation in Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer (NEXT)(NCT03171025). Stand des Eintrags: 03.03.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03171025	A5
35	NCT03061630	Samsung Medical Center (2017):2017-01-006 - SAMSUNG MEDICAL CENTER(NCT03061630). Stand des Eintrags: 14.03.2022. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061630	A1

Nr.	Registernr.	Titel	Ausschlussgrund
36	2016-004857-33	AIO-Studien-gGmbH (2017):0416-ASG - A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma - TITAN TCC(2016-004857-33). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004857-33-DE	A5
37	NCT02897765	BioNTech US Inc. (2016):NT-001 - An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder(NCT02897765). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765	A2
38	NCT02845323	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2016):IRB00103062, J1682 - Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Nivolumab With and Without Urelumab in Cisplatin-Ineligible or Chemotherapy-refusing Patients With Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder(NCT02845323). Stand des Eintrags: 08.09.2025. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02845323	A2
39	PER-006-16	BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY, (2016):- - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER STUDY OF ADJUVANT NIVOLUMAB VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH HIGH RISK INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA.(PER-006-16). Stand des Eintrags: 04.09.2023. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-006-16	A6
40	2014-003626-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016):2014-003626-40-NL, CA209-274, NCT02632409 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma - CheckMate 274(2014-003626-40). Stand des Eintrags: 08.04.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003626-40-AT	Eingeschlossen
41	NCT02632409	Bristol-Myers Squibb (2015):2014-003626-40, CA209-274 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma (CheckMate 274: CHECKpoint Pathway and nivolumab Clinical Trial Evaluation 274)(NCT02632409). Stand des Eintrags: 15.01.2024. [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632409	Eingeschlossen

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 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75: Studiendesign und -methodik für die Studie CA209-274

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie CA209-274 untersucht die adjuvante Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zu einer Placebo-Gabe bei Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, die nach einer radikalen Resektion ein hohes Rezidivrisiko aufweisen. Die Fragestellungen sollen separat für die folgenden Populationen untersucht werden: • Alle randomisierten Patient:innen • Alle randomisierten Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ Primärer Endpunkt: • DFS Sekundäre Endpunkte: • OS • Non-urothelial tract recurrence free-survival (NUTRFS) • <i>Disease specific survival</i> (DSS) Wichtigste explorative Endpunkte: • Verträglichkeit • Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 • Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L • Fernmetastasenfreies Überleben (<i>Distant metastasis-free survival</i>, DMFS) • <i>Time to recurrence</i> (TTR)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<u>Studiendesign</u> Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine multizentrische, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte RCT mit dem Ziel die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms zu untersuchen. Die Studie umfasst Patient:innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, die nach radikaler Resektion (radikale Zystektomie oder Nephrektomie mit Ureterektomie) ein hohes Rezidivrisiko aufweisen. Die Patient:innen der Studie sollten innerhalb von 120 Tagen nach der radikalen Resektion 1:1 randomisiert werden. Die Randomisierung stratifiziert nach dem pathologischen Lymphknotenstatus (N+ vs. N0 / x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten), der Tumorzell-PD-L1-Expression des Tumors (1 %, $< 1\%$ / unbestimmt) und der Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie. Im Interventionsarm erhielten die Patient:innen innerhalb von 120 Tagen nach der radikalen Resektion alle 2 Wochen 240 mg Nivolumab intravenös.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient:innen im Kontrollarm erhielten eine entsprechende Placebo-Gabe (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die ebenfalls alle 2 Wochen intravenös appliziert wurde. Die Behandlung der Patient:innen erfolgt bis zum Eintreten eines Rezidivs, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch der Studie, maximal jedoch für 12 Monate. Die Studie besteht aus drei Phasen: Screening-Phase, Behandlungsphase und <i>Follow-up</i>-Phase: Screening-Phase: Um an der Randomisierung teilzunehmen, mussten die Patient:innen eine vom Zentrallabor ermittelte Klassifizierung der Tumorzell-PD-L1-Expression ($\geq 1\%$, $< 1\%$, unbestimmt) aufweisen. Die Patient:innen sollten innerhalb von 28 Tagen (± 3 Tage) vor der Randomisierung auf seine vollständige Studientauglichkeit geprüft werden. Bildgebende Untersuchungen der Grunderkrankung oder des Tumors sollten innerhalb von etwa 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden. Die Screening-Phase endete entweder mit der Bestätigung der vollständigen Eignung und der Randomisierung der Patient:innen oder mit der Bestätigung der Nicht-Eignung. Behandlungsphase: Die Behandlungsphase startete mit dem Anruf beim <i>Interactive voice response system</i> (IVRS), bei dem die Patient:innen einer Studienbehandlung (Nivolumab oder Placebo) zugewiesen wurden. Die erste Gabe der Studienmedikation sollte innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung erfolgen. Follow-Up-Phase: Gemäß Studienprotokoll mussten Patient:innen für mindestens 100 Tage nach der letzten Gabe der Studientherapie beobachtet werden. Insgesamt waren zwei umfassende <i>Follow-up</i>-Visiten geplant. Die erste <i>Follow-up</i>-Visite (FU1) sollte etwa 35 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis oder zeitgleich mit dem Datum des Absetzens (± 7 Tage) erfolgen, wenn das Absetzen der Studientherapie mehr als 35 Tage nach der letzten Dosis stattfand. Die zweite <i>Follow-up</i>-Visite (FU2) sollte etwa 80 Tage (± 7 Tage) nach FU1 erfolgen. Auf die Nachuntersuchung FU2 erfolgt weiterhin eine Nachbeobachtungsphase, in der alle 3 Monate (± 7 Tage) der Vitalstatus (lebendig / tot) und ein mögliches Fortschreiten der Krankheit bis zum Tod bestimmt wird, es sei denn, die Patient:innen haben ihre Zustimmung zur Studie zurückgezogen oder sie sind aus sonstigen Gründen nicht erreichbar (<i>Lost to follow-up</i>).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung 03 (21.10.2015): Änderung des Randomisierungsverhältnisses von 2:1 auf 1:1; Erhöhung der Patientenzahl von 600 auf 640. Änderung 10 (18.08.2016): Verlängerung des zulässigen Zeitraums zwischen der radikalen Resektion und der Randomisierung von 90 auf 120 Tage; Klärung der Formulierung zur Pathologie für die Zulassung und Klärung der Formulierung zum Wiederauftreten, Aktualisierung der Formulierung zur Sicherheit und zur Empfängnisverhütung. Änderung 12 (18.07.2017): Präzisere Beschreibung von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit niedrigem und hohem Risiko entsprechend der Nomenklatur der WHO-Leitlinien von 1973 und 2004; Angabe, dass Patient:innen mit <i>Carcinoma in situ</i> (CIS) an den chirurgischen Rändern der Harnröhre oder des Harnleiters nicht für die Studie zugelassen sind; Reduktion des geplanten Anteils an Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		auf 46%; Anwendung einer 20 %igen Obergrenze für die Anzahl der in die Studie randomisierten Patient:innen mit Nierenbecken- und Harnleiterkrebs; Festlegung, dass verdächtige Läsionen, die während der Screening-Verfahren beobachtet werden, vor der Randomisierung mit dem <i>Medical Monitor</i> (MM) besprochen werden müssen. Änderung 15 (19.12.2018): Entfernung der Obergrenze für Patient:innen mit PD-L1-Tumorzellexpression und Hinzufügen von PFS2 als explorativem Endpunkt. Überarbeitung der Ein- und Ausschlusskriterien und des Zeitpunkts der TSH-Labortests. Aktualisierungen der Leitlinien für die Behandlung mit Nivolumab. Überarbeitetes Protokoll 05 (finale Protokoll, 18.10.2019): Hinzufügung von formalen Zwischenanalysen des OS zum Zeitpunkt der finalen DFS Analysen. Protokoll-Amendment 06 (28.02.2024): Zeitpunkt der OS Zwischenanalysen wurde von ereignisgetrieben auf den Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-ups (ca. Februar 2025) fixiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1.) Unterzeichnete schriftliche Einwilligung nach Aufklärung a. Patient:innen mussten eine vom IRB / der unabhängigen Ethikkommission genehmigte schriftliche Einwilligungs-erklärung gemäß den behördlichen und institutionellen Richtlinien unterzeichnet und datiert haben. Diese musste vor der Durchführung aller mit dem Prüfplan zusammenhängenden Verfahren eingeholt werden, die nicht Teil der normalen Betreuung der Patient:innen sind. b. Die Patient:innen mussten bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, Laboruntersuchungen, Tumorbiopsien und anderen Anforderungen der Studie nachzukommen. 2.) Zielpopulation a. Alle Patient:innen mussten den Status einer radikalen chirurgischen Resektion (R0) für ein invasives Urothelkarzinom (IUC) haben, die innerhalb der letzten 120 Tage vor der Randomisierung durchgeführt wurde. Probanden mit einem <i>Carcinoma in situ</i> an den Operationsrändern waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. b. Alle Patient:innen mussten einen pathologischen Nachweis eines Urothelkarzinoms (mit Ursprung in Blase, Harnleiter oder Nierenbecken) mit hohem Rezidivrisiko haben, basierend auf dem pathologischen Staging des radikalchirurgischen Gewebes, wie in einem der beiden folgenden Szenarien (i oder ii) beschrieben: i. Patient:innen, die keine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten hatten: pT3-pT4a oder pN+ und die nicht für eine adjuvante Cisplatin-Chemotherapie in Frage kamen oder diese ablehnten (1) Patient:innen, die aufgrund eines der folgenden Kriterien nicht für eine adjuvante Cisplatin-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Chemotherapie in Frage kamen: a. Kreatinin-Clearance (unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel): < 60 mL/min b. Audiometrischer Hörverlust, CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher, c. Periphere Neuropathie Grad 2, CTCAE Version 4, d. ECOG PS 2 e. Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (2) Patient:innen, die für eine Therapie mit Cisplatin in Frage kamen, konnten eingeschlossen werden, wenn sie eine verfügbare adjuvante Chemotherapie abgelehnt haben, obwohl sie vom Prüfer über die Behandlungsmöglichkeit informiert wurden. Die Ablehnung der Patient:innen musste entsprechend dokumentiert werden. ii. Patient:innen, die eine neoadjuvante Cisplatin-Chemotherapie erhalten haben: ypT2-pT4a oder ypN+ c. Die dominante histologische Variante musste ein Urothelkarzinom oder ein Übergangszellkarzinom sein. Foci unterschiedlicher Histologien (z. B. andere seltene histologische Varianten) wurden akzeptiert. d. Alle Patient:innen mussten einen krankheitsfreien Status aufweisen, der definiert war als kein klinischer oder radiologischer Hinweis auf ein Wiederauftreten der Erkrankung und der durch eine vollständige körperliche und bildgebende Untersuchung innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung dokumentiert wurde. Patient:innen mit mehrdeutigen Lymphknoten mit einer Länge von weniger als 15 mm in der kurzen Achse, die von dem / der Prüfarzt / Prüfarztin nicht als bösartige Erkrankung angesehen wurden, konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn dies vom <i>BMS Medical Monitor (MM)</i> genehmigt wurde. Alle verdächtigen Läsionen, die während der Screening-Röntgenuntersuchungen identifiziert wurden, sollten vor der Randomisierung mit dem MM besprochen werden. i. Bildgebende Untersuchungen mussten ein CT des Brustkorbs und ein CT / MRT des Abdomens, des Beckens und aller bekannten Stellen der resezierten Erkrankung umfassen, inkl. einer Zystoskopie bei Patient:innen mit Primärerkrankung im oberen Urogenitaltrakt, deren Blase noch intakt ist. Bei Patient:innen mit klinischem Verdacht oder einer Vorgeschichte auf Hirn-/Leptomeningeal-Metastasen musste innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung eine Untersuchung des Gehirns durchgeführt werden (mittels bildgebender Verfahren, d. h. MRT, außer bei Kontraindikationen, bei denen ein CT-Scan akzeptabel ist). ii. Patient:innen, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ein hohes Risiko für NMIBC festgestellt wurde, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Patient:innen mit papillären Läsionen mit geringem Risiko konnten an der Studie teilnehmen, wenn bei der Zystoskopie keine Erkrankung festgestellt wurde. Patient:innen mit NMIBC mit mittlerem Risiko konnten an der Studie teilnehmen, wenn eine intravesikale Chemotherapie oder BCG nicht erforderlich war. Die Screening-Zystoskopie konnte innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung erfolgen und sollte vor anderen bildgebenden Verfahren durchgeführt werden. Alle verdächtigen Läsionen, die bei der Zystoskopie festgestellt wurden, sollten biopsiert werden, um die Möglichkeit von Hochrisikoläsionen auszuschließen. - Ein niedriges Risiko für ein NMIBC ist definiert als niedrig-gradige Läsionen oder papilläre urotheliale Neoplasmen mit geringem malignem Potenzial (PUNLMP; WHO/ISUP 2004 Grading System) oder TaG1-Läsionen (WHO 1973 Grading System) mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm. - Ein mittleres Risiko für ein NMIBC ist definiert als Läsionen, die nicht die Kriterien für hohes Risiko oder niedriges Risiko erfüllen. - Ein hohes Risiko für ein NMIBC ist definiert als jede T1-Läsion, jede Läsion, die ein CIS enthält, entweder allein oder zusammen mit einer papillären Erkrankung (z. B. CIS mit Ta/T1-Läsionen), und jede hochgradige Ta-Läsion (TaHG; WHO/ISUP 2004 Grading System) oder TaG3 (WHO 1973 Grading System). e. Für die Biomarker-Analysen musste Tumorgewebe aus dem zuletzt resezierten Krankheitsherd (vorzugsweise) oder aus der transurethralen Resektion, die zur ersten muskelinvasiven Diagnose geführt hat, zur Verfügung gestellt werden. Um an der Randomisierung teilnehmen zu können, mussten die Patient:innen eine vom Zentrallabor ermittelte Klassifizierung der Tumorzell-PD-L1-Expression ($\geq 1\%$, $< 1\%$, unbestimmt) aufweisen. Wenn nicht genügend Tumorgewebe für die Analyse zur Verfügung stand (z. B. weil es nicht verwertbar war), musste zusätzliches archiviertes Tumorgewebe von der letzten Resektion (vorzugsweise) oder von der transurethralen Resektion, die zur ersten muskelinvasiven Diagnose geführt hatte, gewonnen werden. f. Lebenserwartung ≥ 6 Monate g. ECOG PS 0 oder 1. Gemäß Einschluss 2 b) i) (1) ist ein ECOG PS von 2 als Kriterium für die Nicht-Eignung für eine Cisplatin-Therapie aufgeführt. Patient:innen, die keine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin erhalten haben und für die eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin nicht in Frage kam, konnten mit einem ECOG PS 2 an der Studie teilnehmen. h. Vorherige Operationen, die eine Vollnarkose erforderten, mussten mindestens 4 Wochen vor der Verabreichung des Studienmedikaments abgeschlossen sein. Operationen, die eine lokale / epidurale Anästhesie erfordern, mussten mindestens 72 Stunden vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Verabreichung der Studienmedikation abgeschlossen sein. Die TUR-B musste 14 Tage vor der Randomisierung abgeschlossen sein. j. Die Studie erlaubte die Wiederaufnahme von Patient:innen, die die Studie vor der Randomisierung wegen eines Behandlungsfehlers abgebrochen haben. Bei einer erneuten Einschreibung müssen mussten die Patient:innen erneut zustimmen. Zum Zeitpunkt der erneuten Aufnahme in die Studie wird vom IVRS eine neue Nummer zu-gewiesen. 3.) Alter und Reproduktionsstatus a. Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren b. Frauen im gebärfähigen Alter mussten innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienmedikation einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (Mindestsensitivität 25 IU/L oder äquivalente Einheiten von beta-humanem Choriongonadotropin [HCG]) aufweisen. c. Frauen durften nicht stillen d. Frauen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten ab dem Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie für die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation plus 5 Monate nach Abschluss der Behandlung die Anweisungen zur Anwendung von Verhütungsmitteln zu befolgen. e. Sexuell aktive Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, die Anweisungen zur Empfängnisverhütung für die Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation plus 7 Monate nach Abschluss der Behandlung zu befolgen. f. Azoospermische Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter, die durchgehend nicht heterosexuell aktiv waren, waren von den Verhütungsvorschriften befreit. Frauen im gebärfähigen Alter mussten sich jedoch weiterhin einem Schwangerschaftstest unterziehen, wie in diesen Abschnitten beschrieben. Die Prüffärzt:innen mussten Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Studienteilnehmer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren, über die Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung und die Folgen einer unerwarteten Schwangerschaft beraten. Die Prüffärzt:innen mussten Frauen im gebärfähigen Alter und männliche Studienteilnehmer, die mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, über die Anwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden beraten. Hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung haben bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Ausfallrate von $< 1\%$. Die Studienteilnehmer:innen mussten sich zumindest mit der Anwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode einverstanden erklären. Ausschlusskriterien: 1) Ausnahmen bei Zielkrankheiten a. Partielle Zystektomie bei Primärtumor des Blasenkarzinoms oder partielle Nephrektomie bei Primärtumor des Nierenbeckens.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Adjuvante systemische oder Strahlentherapie bei Urothel- oder Prostatakarzinom nach radikaler chirurgischer Resektion eines Urothelkarzinoms. 2) Vor- und Begleiterkrankungen a. Jede schwerwiegende oder unkontrollierte medizinische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfers das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung von Studienmedikamenten verbundene Risiko erhöhte, die Fähigkeit der Studienteilnehmer:innen die Studienmedikation zu erhalten beeinflussen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen konnte. b. Frühere bösartige Erkrankungen, die innerhalb der letzten 3 Jahre aktiv waren, mit Ausnahme von lokal heilbaren Krebsarten, die offensichtlich geheilt wurden, wie Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Prostatakrebs mit Nachweis von nicht nachweisbarem prostataspezifischem Antigen (PSA) oder <i>Carcinoma in situ</i> der Prostata, des Gebärmutterhalses oder der Brust. Patient:innen mit bekannter Vorgeschichte eines kürzlich aufgetretenen metastasierten Urothelkarzinoms wurden ausgeschlossen. c. Studienteilnehmer:innen mit aktiver, bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung. Studienteilnehmer:innen mit Vitiligo, Diabetes mellitus Typ I, Resthypothyreose aufgrund einer Autoimmunerkrankung, die nur eine Hormonsubstitution erfordert, Schuppenflechte, die keine systemische Behandlung erfordert, oder Erkrankungen, die ohne äußeren Auslöser voraussichtlich nicht wieder auftreten, waren zugelassen. d. Studienteilnehmer:innen mit einer Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung des Studienmedikaments erforderte. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatzdosen > 10 mg Prednisonäquivalente pro Tag waren zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorlag. e. Studienteilnehmer:innen mit einer lebensbedrohlichen Toxizität im Zusammenhang mit einer früheren Immuntherapie (z. B. Anti-CTLA-4- oder Anti-PD-1/PD-L1-Behandlung oder ein anderer Antikörper oder ein Medikament, das spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Immun-Checkpoint-Signalwege abzielt), ausgenommen solche, bei denen ein erneutes Auftreten mit Standard-Gegenmaßnahmen unwahrscheinlich ist (z. B. Hormonersatz nach einer Nebennierenkrise). f. Alle Toxizitäten, die auf eine frühere Krebstherapie zurückzuführen waren, mit Ausnahme von Nephropathie, Neuropathie, Hörverlust, Alopezie und Müdigkeit, mussten vor der Verabreichung des Studienmedikaments auf Grad 1 (NCI CTCAE Version 4) oder den Ausgangswert zurückgegangen sein. Patient:innen mit Toxizitäten, die auf eine frühere Krebstherapie zurückzuführen war und bei denen nicht zu erwarten war, dass sie abklingen und zu langanhaltenden Folgeerscheinungen führen, wie z. B. eine Neuropathie nach einer platinhaltigen Therapie, waren zugelassen. Siehe Einschlusskriterium 2) i) (5) für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zulässigkeit der Nierenfunktion. Die Neuropathie musste bis zum Grad 2 (NCI CTCAE Version 4) abgeklungen sein. g. Behandlung mit Chemotherapie, Strahlentherapie, Biologika gegen Krebs, intravesikaler Therapie oder Prüfstherapie innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung h. Probanden, die innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung einen lebenden / abgeschwächten Impfstoff erhalten haben (z. B. Varizellen, Zoster, Gelbfieber, Rotavirus, orale Polio und Masern, Mumps, Röteln [MMR]). i. Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (z. B. pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel oder traditionelle chinesische Arzneimittel) zur Unterstützung der allgemeinen Gesundheit oder zur Behandlung der untersuchten Krankheit innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung / Behandlung. Verbotene Therapien sind in den Studienunterlagen aufgeführt. 3) Physikalische und Labortestbefunde a. Positiver Test auf Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen (HBV sAg) oder Hepatitis-C-Virus (Ribonukleinsäure oder HCV-Antikörper) als Hinweis auf eine akute oder chronische Infektion vor der Randomisierung. b. Bekannter positiver Test auf das humane Immundefizienz-Virus (HIV) oder bekanntes erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS). 4) Allergien und unerwünschte Arzneimittelreaktionen a. Allergie gegen Bestandteile der Studienmedikation b. Schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf einen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte 5) Geschlecht und Reproduktionsstatus a. Gebärfähige Frauen, die schwanger waren oder stillten b. Frauen mit positivem Schwangerschaftstest bei der Aufnahme in die Studie oder vor der Studienmedikation 6) Andere Ausschlusskriterien a. Gefangene oder Personen, die unfreiwillig inhaftiert waren. b. Personen, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder körperlichen Krankheit (z. B. einer Infektionskrankheit) zwangsweise inhaftiert waren. c. Psychologische, familiäre, soziologische oder geografische Umstände, die die Einhaltung des Studienprotokolls und des Zeitplans für die Nachbeobachtung möglicherweise erschweren; diese Umstände sollten vor der Teilnahme an der Studie mit den Prüfungsteilnehmer:innen besprochen werden. Eine gebärfähige Frau ist definiert als jede Frau, die ihre Menarche erlebt hat, sich keiner chirurgischen Sterilisation (Hysterektomie oder beidseitige Oophorektomie) unterzogen hat und nicht postmenopausal ist. Die Menopause ist definiert als 12 Monate Amenorrhö bei einer Frau über 45 Jahren ohne andere biologische oder physiologische Ursachen. Darüber hinaus müssen Frauen unter 55 Jahren einen Serumspiegel des follikelstimulierenden Hormons von > 40 mIU/ml aufweisen, um die Menopause zu bestätigen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	Multizentrisch: 170 Standorte in 30 Ländern (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, China, Kolumbien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Südkorea, Mexiko, Niederlande, Peru, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Schweiz; Taiwan, UK, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patient:innen erhielten entweder Nivolumab (240 mg) oder Placebo als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1 eines Behandlungszyklus alle 2 Wochen (14 Tage). Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten eines Rezidivs, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch der Studie, maximal jedoch für 12 Monate. Es wurden keine Dosisänderungen (Dosisescalation oder -reduktion) zur Behandlung von Toxizitäten einzelner Patient:innen erlaubt. Zwischen den Behandlungen musste ein Mindestabstand von 12 Tagen und ein maximaler Abstand von 42 Tagen eingehalten werden.
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. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt - DFS: Dieses wird programmatisch auf der Grundlage des von dem / der Prüfarzt / Prüfarztin angegebenen Datums eines Rezidivs (lokales Rezidiv innerhalb des ableitenden Harntrakts, lokales Rezidiv außerhalb des ableitenden Harntrakts, Fernrezidiv) bestimmt und ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Sekundäre Endpunkte - Das OS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. - Das NUTRFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten eines lokalen Rezidivs außerhalb des ableitenden Harntrakts oder Fernrezidivs oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. - Das DSS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund der Grunderkrankung (d.h. Urothelkarzinom), je nachdem, was zuerst eintritt. Wichtigste Explorative Endpunkte - Die Verträglichkeit wird anhand des Auftretens von UE, SUE, Todesfällen und Laboranomalien erhoben. - Deskriptive Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - Deskriptive Bewertung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-3L-Index und VAS - Das DMFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten eines Fernrezidivs oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. - Die TTR ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod aufgrund der Grunderkrankung, je nachdem, was zuerst eintritt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	- Auf Grundlage historischer Daten wurde angenommen, dass die mediane DFS-Verteilung im Placebo-Behandlungsarm 12 Monate beträgt. Eine 5-Jahres-DFS-Rate von 32 % wurde zudem als Heilungsrate festgelegt. Es wurde angenommen, dass die DFS-Verteilung im Placebo-Behandlungsarm nicht von der Tumorzell-PD-L1-Expression abhängt. - Die Heilungsraten bei Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und in der gesamten randomisierten Population des experimentellen Arms sollen 54 % bzw. 47 % betragen, während für die nicht geheilte Population die gleiche Verteilung wie im Placebo-Arm angenommen wurde. - Es wurde davon ausgegangen, dass die Wirkung von Nivolumab im Vergleich zu Placebo ca. 3 Monate verzögert eintritt. - Etwa 410 DFS-Ereignisse bei allen randomisierten Patient:innen führen zu einer Power von 87 %, um ein HR von 0,72 mit einem Gesamtfehler vom Typ I von 2,5 % (zweiseitig) nachzuweisen. - Etwa 162 DFS-Ereignisse bei Patient:innen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % führen zu einer Power von etwa 80 %, um ein HR von 0,61 mit einem Gesamtfehler vom Typ I von 2,5 % (zweiseitig) nachzuweisen. Auf dieser Grundlage sollten ca. 700 Patient:innen randomisiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß Studienprotokoll waren bzw. sind die folgenden Analysen geplant: <u>1. DFS-Interimsanalyse</u> Gemäß Studienprotokoll sollte die Analyse durchgeführt werden, wenn ca. 137 (alle randomisierten Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bzw. 348 (alle randomisierten Patient:innen) DFS-Ereignisse aufgetreten sind. Der entsprechende Datenschnitt fand am 17.07.2020 (mit DBL 27.08.2020) statt. Durch Erreichen der präspezifizierten Signifikanzschwelle für DFS konnte diese Analyse als jeweils finale DFS-Analyse klassifiziert werden. <u>1. OS-Interimsanalyse</u> Gemäß Studienprotokoll war diese an die finale DFS-Analyse gekoppelt und sollte durchgeführt werden, wenn ca. 91 (alle randomisierten Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bzw. 230 (alle randomisierten Patient:innen) OS-Ereignisse aufgetreten sind. Der entsprechende Datenschnitt fand am 18.12.2020 (mit DBL 01.02.2021) statt. Die erforderlichen Signifikanzschwellen für das OS wurden für beide Populationen jedoch nicht erreicht. <u>2. OS-Analyse (Population aller randomisierten Patienten:innen)</u> Diese Analyse sollte durchgeführt werden, wenn ca. 303 OS-Ereignisse aufgetreten sind. Der entsprechende Datenschnitt fand am 08.09.2022 (mit DBL 20.10.2022) statt. Die erforderliche Signifikanzschwelle wurde jedoch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht erreicht. <u>2. OS-Interimsanalyse (Population der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) bzw. 3. OS-Interimsanalyse (Population aller randomisierten Patient:innen)</u> Diese Analysen sollten durchgeführt werden, wenn für alle Patient:innen eine minimale Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren erreicht ist. Der entsprechende Datenschnitt fand am 06.01.2025 (mit DBL 03.02.2025) statt. Die erforderlichen Signifikanzschwellen wurden für beide Populationen jedoch nicht erreicht. <u>Finale OS-Analysen</u> Es wird (jeweils) eine letzte OS-Analyse ereignisgesteuert zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem alle der 166 geplanten OS-Ereignisse in der Population der Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % (bzw. 404 Ereignisse in der Population aller randomisierten Patient:innen) aufgetreten sind.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über das IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Um an der Randomisierung teilzunehmen, mussten die Patient:innen eine vom Zentrallabor ermittelte Klassifizierung der Tumorzell-PD-L1-Expression (≥ 1 %, < 1 %, unbestimmt) aufweisen. Wenn das PD-L1-Ergebnis nicht vom Zentrallabor in das IVRS eingegeben wurde, war eine Randomisierung über das IVRS nicht möglich. 709 Patient:innen wurden innerhalb von 120 Tagen nach der radikalen Resektion verblindet und im Verhältnis 1:1 randomisiert (Nivolumab oder Placebo). Die Randomisierung wurde nach pathologischem Knochenstatus (N+ vs. N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten vs. N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten), Tumorzell-PD-L1-Expression (≥ 1 %, < 1 % / unbestimmt) und Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie stratifiziert. Die Zahl der randomisierten Patient:innen mit Urothelkarzinomen des oberen Trakts (UTUC) wird auf ca. 20 % (140 Patient:innen) der Gesamtzahl der Patient:innen begrenzt. Sobald etwa 140 Patient:innen mit UTUC randomisiert sind, werden nur noch Patient:innen mit Blasenkrebs in die Studie aufgenommen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung)	Die Behandlungszuweisung erfolgt über das IVRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungs- liste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung der Randomisierungsnummer und Randomisierung mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Sponsor, die Patient:innen und die Prüfer:innen sind hinsichtlich der verabreichten Studienmedikation verblindet. Jedes Prüfzentrum muss einen / eine unverblindete Pharmazeut:in benennen und es wird ein / eine unverblindete Standortbeobachter:in benannt, der die Arzneimittelversorgung und andere unverblindete Studienunterlagen überwacht. Um die Behandlungszuweisung der Patient:innen über das IVRS zu erhalten, ist das Personal der Prüfstelle nicht verblindet. Die Aufhebung der Verblindung in Notfällen ist in dieser Studie unter Einhaltung vorher fest definierter Maßnahmen möglich, sollte jedoch nur in Ausnahmesituationen erfolgen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einer Placebo-Medikation (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alpha-Adjustierung - Um den unter Item 7b geplanten Zwischenanalysen Rechnung zu tragen, wurde der zulässige Typ I Fehler für DFS mittels Lan-DeMets-Alpha-Adjustierung kontrolliert. - OS wird in beiden Populationen mithilfe einer hierarchischen Testprozedur nach Glimm et al. formal verglichen. Auch hier wird ein Gesamtfehler vom Typ I von 2,5 % angenommen und dieser auf die geplanten Zwischenanalysen Lan-DeMets-Alpha-Adjustierung verteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		DFS - Das <i>Hazard Ratio</i> (HR) mit zugehörigem (1-adjustierten α) %-KI werden mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Die Stratifizierung enthält alle in 8b aufgeführten Faktoren (wobei die Tumorzell-PD-L1-Expression in den Analysen aller randomisierten Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % nicht berücksichtigt wurde). Für den Vergleich der Zeit bis zum DFS-Ereignis zwischen den Behandlungsarmen wird ein 2-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. Für jeden Behandlungsarm wird die mediane Ereigniszeit mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 95 %-KI über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. Sekundäre Endpunkte - OS: analog zum DFS - NUTRFS: analog zum DFS, wobei das 95 %-KI für das HR betrachtet wird. - DSS: Das ereignisspezifische HR mit zugehörigem 95 %-KI wird mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als einziger unabhängiger Variable bestimmt. Die Stratifizierung enthält alle in 8b aufgeführten Faktoren (wobei die Tumorzell-PD-L1-Expression in den Analysen aller randomisierten Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % nicht berücksichtigt wurde). Die kumulative Inzidenzfunktion für DSS und entsprechende Raten werden berichtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Verträglichkeit Die UE werden gemäß MeDRA Version (jeweils aktuelle Version zum Zeitpunkt des DBL) und NCI CTCAE Version 4.0 kodiert und mittels

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		deskriptiver Statistik für alle behandelten Patient:innen nach Behandlungsarm dargestellt. Patientenberichtete Endpunkte Es werden deskriptive Analysen für den EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D-3L nach Behandlungsarm durchgeführt Subgruppenanalysen Folgende Subgruppenanalysen sind im SAP präspezifiziert: • Geschlecht (Weiblich, Männlich) • Alter (< 65, ≥ 65; < 75, ≥ 75 Jahre) • Region (USA, EU, ROW) • Abstammung (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner, andere). • Pathologisches Tumorstadium (pT0 – 2, pT3, pT4A, Andere) • Tumorzell-PD-L1-Expression (Positiv ≥ 1 %, Negativ < 1 %, Unbestimmt), nur bei den Analysen der Population aller randomisierten Patient:innen • Verwendung von Cisplatin als neoadjuvante Chemotherapie (Ja, Nein) • Vorheriger Cisplatin-Status (Erhielt Neo-Adjuvans, Unwillig, Nicht geeignet) • Neoadjuvante systemische Vortherapie (Ja, Nein) • Pathologischer Lymphknotenstatus (N+, N0/x mit < 10 entfernten Lymphknoten, N0 mit ≥ 10 entfernten Lymphknoten) • Tumorausprung (Harnblase, Nierenbecken, Ureter) • ECOG PS (0, 1, 2) • Hämoglobin (< 10 g/dL, ≥ 10 g/dL) • Kreatinin-Clearance (< 60 mL/min, ≥ 60 mL/min) • Raucherstatus (Nie, Früher/Gegenwärtig) • Zeit zwischen radikaler Resektion und Randomisierung (0 – 30, > 30 und ≤ 60, > 60 und ≤ 90, > 90 und ≤ 120, > 120 Tage) • Seltene histologische Varianten (Vorhandensein, Fehlen)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	Alle randomisierten Patient:innen <u>Nivolumab</u> a) 353 b) 351 c) 353

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Placebo</u> a) 356 b) 348 c) 356 Alle randomisierten Patient:innen mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ <u>Nivolumab</u> a) 140 b) 139 c) 140 <u>Placebo</u> a) 142 b) 139 c) 142
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Cf. Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	- Studienbeginn: 23.03.2016 - Erster/erste Patient/Patientin randomisiert am 12.04.2016 - Letzter/letzte Patient/Patientin randomisiert am 20.01.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine noch laufende Studie.
a: nach CONSORT 2010. AIDS: <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> ; BCG: <i>Bacillus-Calmette-Guérin</i> ; CIS: <i>Carcinoma in situ</i> ; CrCl: <i>Kreatinin-Clearance</i> ; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DFS: <i>Disease-free survival</i> ; DMFS: <i>Distant metastasis-free survival</i> ; DSS: <i>Disease specific survival</i> ; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer General Cancer Module</i> ; HBV sAg: <i>Hepatitis B virus surface antigen</i> ; HCG: <i>Human chorionic gonadotropin</i> ; HCV: <i>Hepatitis C virus</i> ; HIV: <i>Human immunodeficiency virus</i> ; HR: <i>Hazard ratio</i> ; HRQoL: <i>Health Related Quality of Life</i> ; ICH: <i>International Conference on Harmonization</i> ; IRB: <i>Institutional Review Board</i> ; IP/IMP: <i>Investigational (medicinal) product</i> ; IUC: <i>Invasive urothelial carcinoma</i> ; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; LRC: <i>Locoregional control</i> ; LRDFS:		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<i>Locoregional disease free survival; MIBC: Muscle invasive bladder cancer; MMR: Measles, mumps, rubella; NMIBC: Non-muscle invasive bladder cancer; NUTRFS: Non-urothelial tract recurrence free-survival; OS: Overall survival; PFS2: Second progression-free survival; PRO: Patient reported outcomes; PSA: Prostate specific antigen; PUNLMP: Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential; RNU: Radical nephroureterectomy; RU: Radical ureterectomy; SNP: Single nucleotide polymorphisms; TTR: Time to recurrence; TURBT: Trans-urethral resection of bladder tumor; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; WOBCP: Women of child bearing potential</i>		

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

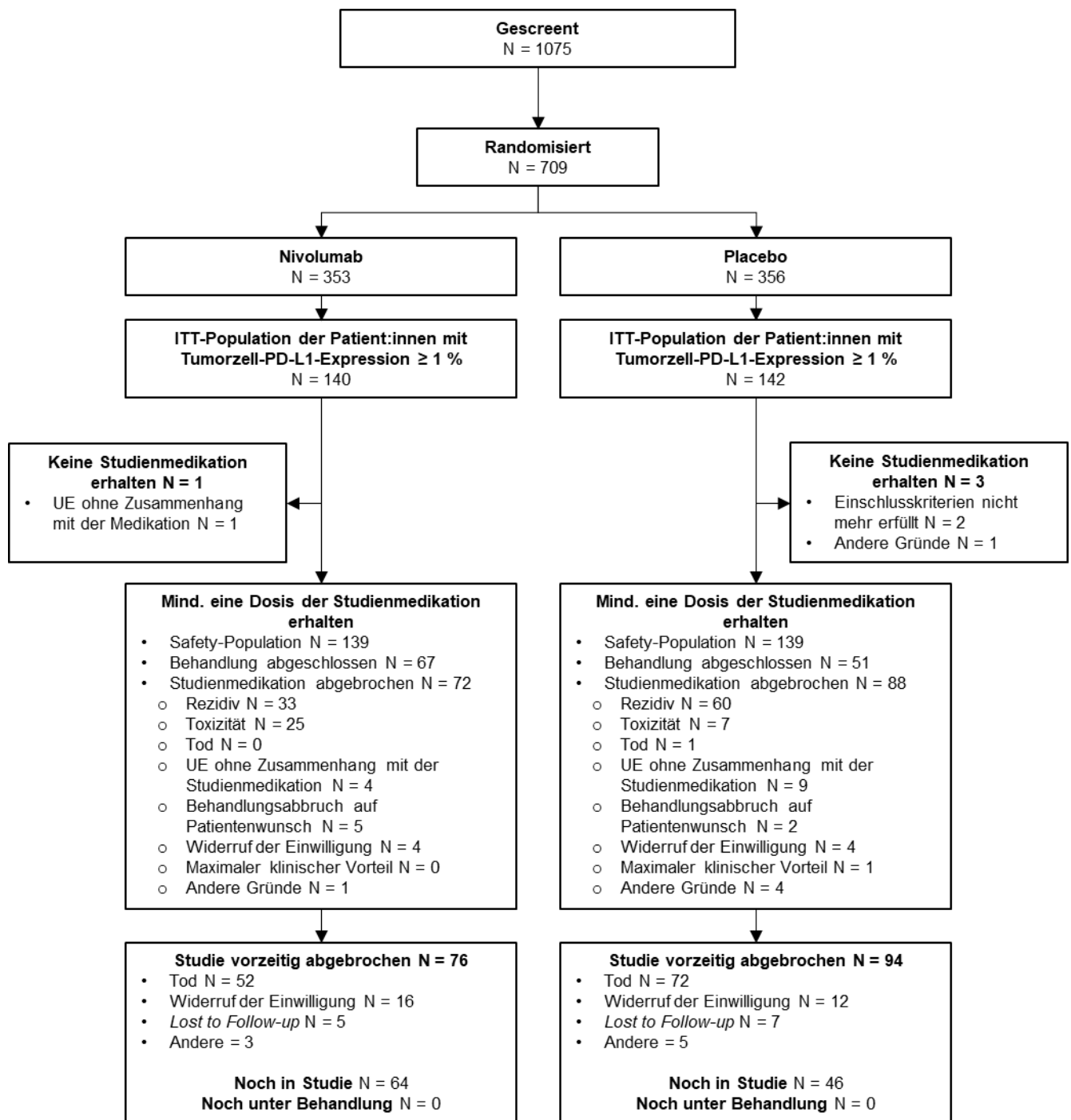


Abbildung 4-5: Patientenfluss der Studie CA209-274 (Datenschnitt 06.01.2025)

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 4-76: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-274

Studie: CA209-274

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A [8, 9]
Registereintrag EU-CTR	B [46]
Registereintrag clinicaltrials.gov	C [45]
Registereintrag WHO ICTRP	D [48-50]

**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:

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:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüfarzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüfarzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

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:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Studie CA209-274 erfolgte adäquat mittels des IVRS, wobei die Gruppenzuteilung der Studienteilnehmer:innen verdeckt stattfand. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelten Personen waren verblindet.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch sonst keine Anhaltspunkte auf endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Das Verzerrungspotential der Studie CA209-274 wird somit insgesamt als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: OS****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüfarzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, wobei die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewährleistet war. Zudem liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Rezidive**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüffärzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, wobei die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gewährleistet war. Zudem liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüfarzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (cf. Tabelle 4-31).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

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

Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (cf. Tabelle 4-31), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und

Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial somit als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-3L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüffärzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

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

In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über fast den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (cf. Tabelle 4-31).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über fast den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (cf. Tabelle 4-31), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüffärzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

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

In beiden Behandlungsgruppen wurde eine Rücklaufquote von > 80 % bis Woche 49 in Bezug auf die Patienten erreicht, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch unter Behandlung waren. Auch bei den Follow-Up-Visiten lag die Rücklaufquote noch bei > 75 %. Das ITT-Prinzip wird daher als umgesetzt betrachtet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ nein

Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In beiden Behandlungsarmen wurde eine Rücklaufquote von > 70 % über den kompletten Erhebungszeitraum erreicht (cf. Tabelle 4-31), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung

vor. Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial somit als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (inclusive jegliche UE, SUE, schwere UE und UE nach SOC und PT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CA209-274 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, in der der Sponsor, Patient:innen, Prüffärzt:innen und die Mitarbeiter:innen der Studienzentren, gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patient:innen verblindet waren. Die Mitarbeiter:innen der Studienzentren sind zusätzlich gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patient:innen im Kontrollarm eine Behandlung mit einem Placebo (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☒ nein

Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Studie CA209-274 verblindet. In den Auswertungen wurden alle behandelten Patient:innen berücksichtigt, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auszugehen ist. Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung vor. Für diesen Endpunkt liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als hoch eingestuft.

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:

Anhang 4-G: Ergänzende Informationen

Ergänzende Informationen sind im separaten Dokument 2025-12-12_Modul4R_Anhang-4G_Nivolumab aufgeführt.