

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder
metastasierenden Urothelkarzinoms*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik.....	42
4.2.1 Fragestellung.....	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	49
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	54
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	54
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	63
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	98
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	327
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	440
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	441
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	441
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	441
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	441
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	442
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	445
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	445
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	445
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	445
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	446
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	448
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	448
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	448
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	449
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	449
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	450
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	451
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	451
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	452
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	459
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	460
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	460
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	460
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	460
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	460
4.6	Referenzliste.....	462
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	468
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	471
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	473
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	474
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	541
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	553
	Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse	568

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	29
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin geeignet	31
Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin ungeeignet	33
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	46
Tabelle 4-5: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	55
Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	65
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	71
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin geeignet – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin geeignet (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin ungeeignet – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin ungeeignet (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE A39	95
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	102
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39	104
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39	106
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben	106
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzbegleitete Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39	111
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzbegleitete Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	113
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-40: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39	117
Tabelle 4-41: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39	117

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-44: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39	120
Tabelle 4-45: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39	121
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	123
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-50: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	136
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	140
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	146
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	159
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	160
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	297
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	312
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV).....	315
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	317
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	322
Tabelle 4-76 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	329
Tabelle 4-77: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Subpopulation Cisplatin geeignet	331
Tabelle 4-78: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Subpopulation Cisplatin ungeeignet	332
Tabelle 4-79: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	338

Tabelle 4-80: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	338
Tabelle 4-81: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 1).....	339
Tabelle 4-82: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 2).....	339
Tabelle 4-83: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1).....	340
Tabelle 4-84: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2).....	340
Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)	341
Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)	342
Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 1).....	344
Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 2).....	345
Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1). 346	
Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2). 347	
Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	348
Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	351
Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	352
Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	359
Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	359

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 1).....	360
Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 2).....	360
Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1).....	361
Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2).....	361
Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1).....	362
Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2).....	363
Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 1).....	365
Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 2).....	366
Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1).....	367
Tabelle 4-105: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2).....	368
Tabelle 4-106: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT).....	369
Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	372
Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	373
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	375
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	376

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung	377
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Diarrhoe	378
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)	378
Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung	379
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen	380
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	381
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die EQ-5D VAS	382
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung	383
Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Diarrhoe	384
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)	385
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung	386
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust	386
Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit	387
Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	388
Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schmerzbeeinträchtigung	389
Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Globalen Gesundheitsstatus	390
Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion	391
Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion	391
Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion	392
Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion	393

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion	394
Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Globalen Gesundheitsstatus	395
Tabelle 4-133: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion	395
Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion	396
Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion	397
Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion	398
Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	399
Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	400
Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	401
Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	403
Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	417
Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	419
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 5) (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	420
Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	423
Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	424
Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	425

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	436
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Tabelle 4-149: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	442
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	442
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	443
Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	443
Tabelle 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	444
Tabelle 4-154: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	446
Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	446
Tabelle 4-156: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	447
Tabelle 4-157: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	447
Tabelle 4-158: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	449
Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	449
Tabelle 4-160: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	459
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE A39	542
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE A39	554

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung].....	70
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE A39.....	104
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE A39.....	105
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE A39.....	109
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE A39.....	111
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE A39	115
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE A39.....	116
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE A39	119
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE A39.....	120
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39	128
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39	129
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39	131
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39	132
Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39	133
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden des BPI-SF (2 Punkte) der Studie KEYNOTE A39.....	134

Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF (2 Punkte) der Studie KEYNOTE A39	135
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30	145
Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE A39	150
Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE A39	151
Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39	152
Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE A39	153
Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE A39	155
Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE A39	156
Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39	157
Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE A39	158
Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	167
Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	168
Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	169
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	170
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	171
Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	172

Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tinnitus für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	173
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	174
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	175
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	176
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockenes Auge für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	177
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tränensekretion verstärkt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	178
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	179
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Verstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	180
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	181
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	182
Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	183
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	184
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	185
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	186

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	187
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	188
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Konjunktivitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	189
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	191
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	192
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	193
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lipase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	194
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	195
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	196
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	197
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	198
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypomagnesämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	199
Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	200
Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	201

Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Parästhesie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	202
Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	203
Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Geschmacksstörung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	204
Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	205
Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Akute Nierenverletzung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	206
Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schluckauf für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	207
Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	208
Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lungenembolie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	209
Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	211
Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopezie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	212
Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Blase für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	213
Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	214
Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis bulloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	215
Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockene Haut für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	216

Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ekzem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	217
Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	218
Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erythematöser Hautausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	219
Abbildung 78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Makulöser Hautausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	220
Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	221
Abbildung 80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	222
Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hauthyperpigmentierung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	223
Abbildung 82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	224
Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	226
Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	227
Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	228
Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	229
Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	230
Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	231

Abbildung 89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39 ..	234
Abbildung 90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	235
Abbildung 91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	236
Abbildung 92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	237
Abbildung 93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	238
Abbildung 94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	239
Abbildung 95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39 ..	240
Abbildung 96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	241
Abbildung 97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	242
Abbildung 98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	243
Abbildung 99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	244
Abbildung 100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39 ..	245
Abbildung 101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	246
Abbildung 102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39 ..	247

Abbildung 103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	248
Abbildung 104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	255
Abbildung 105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	256
Abbildung 106: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	257
Abbildung 107: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	258
Abbildung 108: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	259
Abbildung 109: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	260
Abbildung 110: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	261
Abbildung 111: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	262
Abbildung 112: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	263
Abbildung 113: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockenes Auge für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	264
Abbildung 114: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	265
Abbildung 115: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Abdominalschmerz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	266
Abbildung 116: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Verstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	267

Abbildung 117: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	268
Abbildung 118: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	269
Abbildung 119: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	270
Abbildung 120: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Asthenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	271
Abbildung 121: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	272
Abbildung 122: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	273
Abbildung 123: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	274
Abbildung 124: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	275
Abbildung 125: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	276
Abbildung 126: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	277
Abbildung 127: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	278
Abbildung 128: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	279
Abbildung 129: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	280
Abbildung 130: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	281

Abbildung 131: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyponaträmie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	282
Abbildung 132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	283
Abbildung 133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	284
Abbildung 134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	285
Abbildung 135: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	286
Abbildung 136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	287
Abbildung 137: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	288
Abbildung 138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopezie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	289
Abbildung 139: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	290
Abbildung 140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockene Haut für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	291
Abbildung 141: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ekzem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	292
Abbildung 142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	293
Abbildung 143: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	294
Abbildung 144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	296

Abbildung 145: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	297
Abbildung 146: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39 ..	300
Abbildung 147: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	301
Abbildung 148: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	302
Abbildung 149: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	303
Abbildung 150: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	304
Abbildung 151: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	305
Abbildung 152: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	306
Abbildung 153: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	307
Abbildung 154: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	308
Abbildung 155: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39.....	309
Abbildung 156: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	310
Abbildung 157: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39 ..	311
Abbildung 158: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39	312

Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AESI EV der Studie KEYNOTE A39	318
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39	319
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab der Studie KEYNOTE A39	320
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39	321
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AESI EV der Studie KEYNOTE A39	323
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39	324
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab der Studie KEYNOTE A39	325
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39	326
Abbildung 167: Flowchart der Studie KEYNOTE A39	552

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
AESI	Adverse Events of Special Interest
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All-Participants-as-Treated
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EV	Enfortumab Vedotin
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
n.p.	Not performed (nicht durchgeführt)
n.s.	Nicht signifikant
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
Plat+Gem	Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TTE	Time-To-Event
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind) (Chemotherapie ± Avelumab) für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medical Agency, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE A39 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i.v. alle drei Wochen in Kombination mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg i.v. an Tag 1 und Tag 8 alle drei Wochen	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ± Avelumab als Erhaltungstherapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für Time-To-Event-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die primären Endpunkte Gesamtmortalität und Progressionsfreies Überleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE A39 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE A39 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber der Therapie mit Chemotherapie ± Avelumab zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen. In der vorliegenden Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) wird ausschließlich Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab betrachtet. In der Studie KEYNOTE A39 wurden sowohl Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, als auch Patient:innen, für die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht in Frage kommt, eingeschlossen. Für diese Nutzenbewertung werden die Subpopulationen der Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und Patient:innen, die nicht für Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, getrennt betrachtet.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung, Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression und dem Vorhandensein von Lebermetastasen in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE A39 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von einem Datenschnitten vor

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

(Datenschnitt 08. August 2023, Interimsanalyse I – präspezifiziert). Dieser Datenschnitt war für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als finaler Datenschnitt präspezifiziert. Zu diesem Zeitpunkt waren ebenfalls die Daten reif für den Endpunkt Gesamtüberleben, weswegen kein zweiter Datenschnitt benötigt wurde.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin geeignet

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	240 ^h	69 (28,8)	31,54 [25,43; -]	242 ⁱ	110 (45,5)	18,37 [15,57; 27,53]	0,54 [0,40; 0,73]	< 0,001
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben	240 ^h	115 (47,9)	12,81 [10,41; -]	242	157 (64,9)	6,47 [6,28; 7,66]	0,48 [0,37; 0,61]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	240 ^h	113 (47,1)	20,90 [13,21; 25,59]	242 ⁱ	161 (66,5)	8,84 [7,56; 10,41]	0,52 [0,41; 0,67]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	210 ⁱ	169 (80,5)	0,4 [0,4; 0,6]	189 ^j	157 (83,1)	0,4 [0,4; 0,6]	0,80 [0,64; 1,00]	0,052
Übelkeit und Erbrechen	210 ⁱ	131 (62,4)	2,0 [1,1; 4,6]	189 ^j	142 (75,1)	0,4 [0,4; 0,8]	0,54 [0,42; 0,69]	< 0,001
Schmerzen	210 ⁱ	147 (70,0)	0,7 [0,5; 1,3]	189 ^j	130 (68,8)	1,1 [0,6; 1,4]	0,97 [0,76; 1,23]	0,801
Atemnot (Dyspnoe)	210 ⁱ	134 (63,8)	2,4 [1,6; 4,6]	189 ^j	107 (56,6)	2,0 [1,7; 3,9]	1,00 [0,77; 1,29]	0,973
Schlaflosigkeit	210 ⁱ	125 (59,5)	2,3 [0,9; 4,5]	189 ^j	113 (59,8)	2,0 [0,9; 3,8]	0,85 [0,65; 1,09]	0,203
Appetitverlust	210 ⁱ	141 (67,1)	0,9 [0,6; 1,7]	189 ^j	130 (68,8)	0,6 [0,4; 0,9]	0,77 [0,61; 0,98]	0,037
Verstopfung	210 ⁱ	125 (59,5)	2,2 [1,5; 4,5]	189 ^j	133 (70,4)	0,7 [0,4; 1,3]	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,001
Diarrhö	210 ⁱ	132 (62,9)	2,0 [1,3; 3,8]	189 ^j	96 (50,8)	3,1 [2,0; 10,1]	1,15 [0,88; 1,51]	0,290
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 2 Punkte in den BPI-SF Skalen								
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	210 ⁱ	130 (61,9)	2,0 [1,3; 4,5]	189 ^j	113 (59,8)	1,8 [1,1; 3,2]	0,93 [0,72; 1,21]	0,601
Schmerzbeeinträchtigung	210 ⁱ	122 (58,1)	3,9 [2,0; 8,0]	189 ^j	97 (51,3)	4,5 [2,0; 7,3]	1,01 [0,77; 1,32]	0,959
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	210 ⁱ	138 (65,7)	2,5 [1,3; 5,2]	189 ^j	110 (58,2)	2,2 [1,6; 3,2]	0,99 [0,77; 1,28]	0,948
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f}	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Globaler Gesundheitsstatus	210 ⁱ	158 (75,2)	0,7 [0,6; 1,3]	189 ^j	132 (69,8)	0,9 [0,6; 1,1]	0,93 [0,73; 1,17]	0,519
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	210 ⁱ	165 (78,6)	1,1 [0,6; 1,6]	189 ^j	136 (72,0)	0,9 [0,6; 1,1]	0,91 [0,72; 1,17]	0,407
Rollenfunktion	210 ⁱ	164 (78,1)	0,6 [0,4; 0,8]	189 ^j	140 (74,1)	0,4 [0,4; 0,9]	0,90 [0,71; 1,13]	0,343
Soziale Funktion	210 ⁱ	161 (76,7)	0,7 [0,5; 1,1]	189 ^j	129 (68,3)	0,9 [0,6; 1,1]	1,08 [0,85; 1,36]	0,526
Emotionale Funktion	210 ⁱ	120 (57,1)	3,2 [2,0; 10,1]	189 ^j	93 (49,2)	3,8 [2,0; -]	1,05 [0,80; 1,37]	0,751
Kognitive Funktion	210 ⁱ	143 (68,1)	1,8 [1,1; 2,3]	189 ^j	130 (68,8)	0,9 [0,6; 1,5]	0,82 [0,64; 1,04]	0,098
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	239 ^j	107 (44,8)	Nicht erreicht [41,71; -]	236 ^k	83 (35,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,69; 1,26]	0,639
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	239 ^j	164 (68,6)	18,14 [12,86; 26,71]	236 ^k	175 (74,2)	6,14 [4,29; 8,00]	0,51 [0,41; 0,65]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	239 ^j	92 (38,5)	83,86 [52,00; -]	236 ^k	58 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,65; 1,34]	0,725
<p>a: Datenschnitt: 08. August 2023</p> <p>b: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Subpopulation Cisplatin geeignet</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set, Subpopulation Cisplatin geeignet</p> <p>j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated, Subpopulation Cisplatin geeignet</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

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

Tabelle 4-3: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE A39 – Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	202 ^h	64 (31,7)	Nicht erreicht [22,93; -]	202 ⁱ	116 (57,4)	12,91 [11,43; 15,93]	0,41 [0,30; 0,56]	< 0,001
Morbidität								
Progressionsfreies Überleben	202 ^h	108 (53,5)	10,61 [8,31; 15,28]	202	150 (74,3)	6,14 [5,82; 6,24]	0,42 [0,33; 0,54]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	202 ^h	91 (45,0)	18,69 [15,11; -]	202 ⁱ	152 (75,2)	7,16 [6,31; 8,15]	0,39 [0,30; 0,51]	< 0,001
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	166 ⁱ	130 (78,3)	0,6 [0,4; 0,8]	166 ⁱ	131 (78,9)	0,4 [0,4; 0,6]	0,84 [0,65; 1,07]	0,152
Übelkeit und Erbrechen	166 ⁱ	103 (62,0)	1,8 [1,1; 2,7]	166 ⁱ	117 (70,5)	0,9 [0,4; 1,5]	0,71 [0,54; 0,92]	0,011
Schmerzen	166 ⁱ	106 (63,9)	1,1 [0,7; 1,8]	166 ⁱ	117 (70,5)	0,9 [0,5; 1,3]	0,78 [0,60; 1,02]	0,069
Atemnot (Dyspnoe)	166 ⁱ	101 (60,8)	2,0 [1,3; 2,7]	166 ⁱ	103 (62,0)	1,5 [1,1; 2,2]	0,87 [0,66; 1,15]	0,336
Schlaflosigkeit	166 ⁱ	101 (60,8)	1,5 [1,1; 2,2]	166 ⁱ	92 (55,4)	1,3 [0,9; 2,2]	0,96 [0,72; 1,28]	0,793
Appetitverlust	166 ⁱ	116 (69,9)	0,9 [0,7; 1,3]	166 ⁱ	110 (66,3)	1,1 [0,6; 1,5]	0,94 [0,72; 1,23]	0,664
Verstopfung	166 ⁱ	93 (56,0)	2,2 [1,5; 3,1]	166 ⁱ	112 (67,5)	0,4 [0,4; 0,9]	0,51 [0,39; 0,68]	< 0,001
Diarrhö	166 ⁱ	101 (60,8)	2,0 [1,3; 3,2]	166 ⁱ	77 (46,4)	4,5 [2,0;-]	1,37 [1,02; 1,85]	0,037
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 2 Punkte in den BPI-SF Skalen								
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	166 ⁱ	85 (51,2)	3,2 [1,6; 10,7]	166 ⁱ	104 (62,7)	1,3 [0,7; 2,2]	0,67 [0,50; 0,89]	0,006
Schmerzbeeinträchtigung	166 ⁱ	78 (47,0)	9,4 [1,8; -]	166 ⁱ	96 (57,8)	1,8 [1,3; 3,2]	0,67 [0,49; 0,90]	0,009
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	166 ⁱ	105 (63,3)	1,5 [1,0; 3,2]	166 ⁱ	110 (66,3)	1,3 [0,9; 2,0]	0,84 [0,64; 1,10]	0,202
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	166 ⁱ	117 (70,5)	1,1 [0,6; 1,6]	166 ⁱ	113 (68,1)	0,9 [0,6; 1,3]	0,97 [0,74; 1,26]	0,803
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	166 ⁱ	121 (72,9)	1,1 [0,7; 1,6]	166 ⁱ	124 (74,7)	0,7 [0,4; 1,1]	0,78 [0,61; 1,01]	0,062
Rollenfunktion	166 ⁱ	125 (75,3)	0,7 [0,5; 1,1]	166 ⁱ	136 (81,9)	0,4 [0,4; 0,6]	0,69 [0,54; 0,89]	0,004
Soziale Funktion	166 ⁱ	118 (71,1)	0,9 [0,6; 1,3]	166 ⁱ	111 (66,9)	0,9 [0,4; 1,1]	0,98 [0,75; 1,28]	0,877
Emotionale Funktion	166 ⁱ	90 (54,2)	4,5 [2,1; 9,4]	166 ⁱ	94 (56,6)	2,0 [1,1; 3,2]	0,77 [0,58; 1,04]	0,088

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem ^b			EV+Pembro vs. Plat+Gem ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Kognitive Funktion	166 ⁱ	112 (67,5)	1,5 [1,1; 1,8]	166 ^j	114 (68,7)	0,9 [0,6; 1,5]	0,83 [0,64; 1,08]	0,173
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	201 ^j	113 (56,2)	33,00 [20,86; 57,14]	197 ^k	86 (43,7)	23,29 [18,29; -]	0,91 [0,67; 1,22]	0,525
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	201 ^j	157 (78,1)	11,14 [8,57; 17,29]	197 ^k	166 (84,3)	3,14 [2,14; 4,00]	0,46 [0,36; 0,58]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	201 ^j	83 (41,3)	88,43 [42,86; -]	197 ^k	35 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [1,17; 2,66]	0,007
<p>a: Datenschnitt: 08. August 2023</p> <p>b: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Subpopulation Cisplatin ungeeignet</p> <p>i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set, Subpopulation Cisplatin ungeeignet</p> <p>j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated, Subpopulation Cisplatin ungeeignet</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventor – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Subpopulation Cisplatin geeignet

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in der Subpopulation Cisplatin geeignet in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,54 [0,40; 0,73]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Die mediane Überlebenszeit liegt im Interventionsarm bei

31,54 Monaten und im Kontrollarm bei 18,37 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 80,7 % im Interventionsarm und 67,3 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 70,2 % im Interventionsarm und bei 50,7 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber Chemotherapie ± Avelumab nachhaltigen, bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deutlich verlängert und das Sterberisiko um 46 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach BICR (Blinded Independent Central Review) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 52 % gesenkt. Die mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens liegt im Interventionsarm bei 12,81 Monaten und im Kontrollarm bei 6,47 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Rate des Progressionsfreien Überlebens 53,6 % im Interventionsarm und 25,9 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 46,2 % im Interventionsarm und bei 15,4 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 48 % gesenkt. Die mediane Zeit der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt im Interventionsarm bei 20,90 Monaten und im Kontrollarm bei 8,84 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,42; 0,69]; $p < 0,001$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,61; 0,98]; $p = 0,037$) und Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,45; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die betrachteten Skalen des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand lässt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitsstatus (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der Subpopulation Cisplatin geeignet ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,41; 0,65]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. In den Endpunkten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE A39 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin mit den etablierten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie ± Avelumab sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und liegt im Kontrollarm bei 12,91 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 75,2 % im Interventionsarm und 54,5 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 68,7 % im Interventionsarm und bei 37,5 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber Chemotherapie ± Avelumab nachhaltigen, bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deutlich verlängert und das Sterberisiko um 59 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 58 % gesenkt. Die mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens liegt im Interventionsarm bei 10,61 Monaten und im Kontrollarm bei 6,14 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Progressionsfreiem Überleben 47,3 % im Interventionsarm und 16,3 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 41,1 % im Interventionsarm und bei 7,3 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,30; 0,51]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 61 % gesenkt. Die mediane Zeit der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt im Interventionsarm bei 18,69 Monaten und im Kontrollarm bei 7,16 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von

Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; $p = 0,011$) und Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,39; 0,68]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. In der Symptomskala Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,02; 1,85]; $p = 0,037$) lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapie ± Avelumab beobachten. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim BPI-SF zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 2 Punkte für die Skala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,89]; $p = 0,006$) und für die Skala Schmerzbeeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,90]; $p = 0,009$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand lässt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,54; 0,89]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. In allen anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Effekte. Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,36; 0,58]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,77 [1,17; 2,66]; $p = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapie ± Avelumab beobachten. Im Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE A39 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin mit den etablierten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie ± Avelumab sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in den beiden Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet basiert auf der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE A39.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber der zVT nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin in beiden Subpopulationen signifikant verlängert werden. Für Patient:innen in diesem fortgeschrittenen Stadium kann so eine Verdoppelung der verbleibenden Überlebenszeit erreicht werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich in diesem außergewöhnlichen Maße auch im Progressionsfreien Überleben wider. Auch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte deutlich verlängert werden. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung sowie einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergehen, geschützt werden. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin hinsichtlich des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin stimmt zudem mit den bereits etablierten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe überein.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin um eine wirksame und verträgliche Therapieoption zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in den beiden Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin.

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.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patient:innen eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patient:innen befinden sich im palliativen Setting.

Intervention

Für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patient:innen sollen mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1). Für den Kombinationspartner Enfortumab Vedotin beträgt die empfohlene Dosis 1,25 mg/kg an Tag 1 und Tag 8 alle drei Wochen (2).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-288 die zVT zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen wie folgt fest (3):

- a) „Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung: [...]
 - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind; Erstlinientherapie: [...]
 - Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)“

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Chemotherapie ± Avelumab für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

Nach der G-BA-Beratung kam es zu einer Änderung des Anwendungsgebietes in „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt“. Die Rationale für die Änderung des Anwendungsgebietes beruht u.a. auf dem Nicht-Vorhandensein des Konzeptes der Platin-Eignung in nationalen sowie internationalen Leitlinien (4, 5) sowie der bereits in internationalen Leitlinien implementierten Empfehlung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin als präferiertes Therapieregime zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Urothelkarzinoms unabhängig von der Platin-Eignung (4, 6). MSD geht davon aus, dass diese Änderung keinen Einfluss auf die Festlegung der zVT hat.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „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“ (7). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (8).

Studientypen

Die Bewertung wird auf Grundlage einer RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

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.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet A umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom zur Erstlinienbehandlung.

Die Prüflintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (1). Der Kombinationspartner Enfortumab Vedotin wird in einer Dosierung von 1,25 mg/kg an Tag 1 und 8 alle drei Wochen als intravenöse Infusion angewendet (2).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-288 die zVT zur „Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen“ wie folgt fest (3):

- a) „Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung: [...]
 - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
- b) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind; Erstlinientherapie: [...]
 - Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)“

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen gegenüber der zVT erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum beträgt für Pembrolizumab maximal 24 Monate, für Enfortumab Vedotin ist der Behandlungszeitraum nicht eingeschränkt. Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wird bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder maximal für 24 Monate durchgeführt (1). Der Kombinationspartner Enfortumab Vedotin kann bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität gegeben werden (2).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird eine Suche nach dem Studientyp RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des Publikationstyps werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i.v. alle drei Wochen in Kombination mit Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg i.v. an Tag 1 und an Tag 8 alle drei Wochen	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ± Avelumab als Erhaltungstherapie	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^a
<p>a: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp

(RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (9). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A1 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B1 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt.

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.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/ Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D1 dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten und/oder Studienprotokollen, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-17 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „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“ (7). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (8).

Die folgende Tabelle 4-5 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-5: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Progressionsfreies Überleben^a</u> <ul style="list-style-type: none"> – Weitere Analyse: Schmerzbegleitete Progression • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u> <ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zur ersten Folgetherapie • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^b – BPI-SF^c – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^d</u> <ul style="list-style-type: none"> – Objektive Ansprechrare – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^d – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^c</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab)^d</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab – Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) • <u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV)^d</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AESI EV – Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5)
<p>a: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet</p> <p>b: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (10). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p>	

Endpunktkategorie	Endpunkte
	c: Item 3 und Item 9A-G werden als patientenrelevant erachtet und im Dossier dargestellt. Die anderen Items des BPI-SF werden entsprechend nicht aufgeführt
	d: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt
	AESI: Adverse Events of Special Interest; AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EV: Enfortumab Vedotin; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (11). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch von IQWiG und G-BA als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (7, 8).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der palliativen onkologischen Therapie stellt ein Herausögern des Fortschreitens der Erkrankung und der damit verbundenen Symptomatik eines der wichtigsten Therapieziele dar. Das Progressionsfreie Überleben wird von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt Progressionsfreies Überleben über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (11-13). Das Progressionsfreie Überleben wird somit als klinisch wichtiger Parameter gewertet, der in direktem Zusammenhang zu relevanten Symptomatiken und den Ergebnissen patientenberichteter Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht.

Schmerzbegleitete Progression

Die Feststellung einer Krankheitsprogression kann als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden, wenn das Progressionsereignis nachweislich mit einer therapeutisch relevanten Symptomatik einhergeht. Als patientenrelevante Symptome gelten schwerwiegende, tumorassoziierte Symptome, die unabhängig vom Schweregrad unmittelbar spürbar sind und eine Belastung für die betroffenen Patient:innen darstellen, welche maßgeblich den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität beeinträchtigt.

Bei Patient:innen mit metastasiertem Urothelkarzinom treten häufig Schmerzsymptome auf, die eine erhebliche Belastung für die Betroffenen darstellen. Schmerzen und körperliche Funktionsstörungen stehen dabei in enger Wechselwirkung mit psychischen Belastungen. So können starke Schmerzen die globale Lebensqualität massiv einschränken (14).

Wenn Patient:innen eine Verschlechterung ihrer Schmerzen bemerken, kann dies zudem ein Hinweis auf eine fortschreitende Tumorlast sein. Auch kann die Schwere der Schmerzen mit dem Fortschreiten der Erkrankung zunehmen. Aufgrund der damit einhergehenden erheblichen Einschränkung und Verschlechterung der Lebensqualität ist die Schmerzbegleitete Progression,

definiert als Korrelation zwischen Progressionsfreiem Überleben und dem Brief Pain Inventory-Short Form Item 3, als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Eine Folgetherapie wird oftmals dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patient:innen verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patienten mit Urothelkarzinomen spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Avelumab kann als Erhaltungstherapie bei Ausbleiben eines Progresses gegeben werden und zählt entsprechend nicht zu den Folgetherapien. Neben der primären Analyse wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (13). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können, eine große Belastung dar (15). Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (16), BPI-SF (17, 18) und die EQ-5D VAS (19).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurden (16, 20-22). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionskalen und den

globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (23).

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (24). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (24, 25). Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (24). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (24). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (25-28).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (29). Die Krebserkrankung selbst kann ebenfalls zu Unwohlsein führen (30). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (31). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (31).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (32). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende,

schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (32). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (14, 33).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (34). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine ungenügende Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (35). Schätzungen zufolge leiden 30 % bis 60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (36, 37).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (38). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (39, 40). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt (40).

BPI-SF

Schmerzen treten bei bis zu über 75 % aller Patient:innen mit soliden Tumoren auf (41). Tumorschmerzen können von Patient:innen gleichzeitig als akuter und chronischer Schmerz empfunden werden, der in unterschiedlicher Stärke auftritt (32). Starke Schmerzen stellen eine psychische Belastung für Betroffene dar und können das Auftreten psychischer Störungen begünstigen. Auch die Angst vor Schmerzen nimmt Einfluss auf die Lebensqualität (14).

Das BPI-SF ist ein validierter patientenorientierter Fragebogen zur Bewertung der Schmerzintensität und deren Auswirkung auf die Funktionalität (17, 18). Der Fragebogen wurde 1983

von Daut und Mitarbeitern entwickelt und 1999 in die deutsche Sprache übersetzt und validiert (42). Er wird von der European Association for Palliative Care als Messinstrument für klinische Studien der Tumorschmerztherapie bei Tumorpatienten empfohlen (43). Auch im Nutzenbewertungsverfahren zum Prostatakarzinom wurde das BPI-SF bereits eingesetzt und durch den G-BA anerkannt (44-46).

Das BPI-SF ermittelt den stärksten, schwächsten und durchschnittlichen Schmerz der vergangenen 24 Stunden sowie den Ort, an dem der Schmerz aufgetreten ist, und welche Medikamente zur Schmerzlinderung eingesetzt wurden. Zusätzlich werden Fragen zu Beeinträchtigungen durch den Schmerz gestellt. Neben dem Gesamtwert werden die Skalen zum stärksten Schmerz der vergangenen 24 Stunden (Item 3) und zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens (Item 9A-G) dargestellt. Diese wurden bereits in vergangenen Verfahren vom G-BA anerkannt und werden damit als patientenrelevant angesehen (44-47).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (48, 49). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Die VAS wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (50) und akzeptiert (51). Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (52). Entsprechend der methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier jedoch post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (53).

Gemäß der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating of their overall current health-related quality of life“ dar (48). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Objektive Ansprechrates, die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (13). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (16).

Im Folgenden werden der globale Gesundheitsstatus und die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patient:innen und ihre Lebensqualität näher erläutert.

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Der Globale Gesundheitsstatus spiegelt ein gesamtheitliches Bild des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität wider. Die Subskala trägt zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Fatigue, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (54).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (55). Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen nicht mehr gerecht zu werden.

Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (14).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (56). Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (57), die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (14).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (58). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion (14, 59). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (60). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (61).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (14). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Die Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [SOC] und Preferred Term [PT]), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

(SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-6 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab und Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI Enfortumab Vedotin [EV])

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende AESI EV und Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Intention-To-Treat (ITT)

Die ITT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, BPI-SF, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (08. August 2023). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE A39 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-19.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analyseverfahren unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analyseverfahren analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analyseverfahren zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenausprägungen ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereignisraten $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einem Arm wird das Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mit Hilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (62). Die Analyse wird stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet vs. ungeeignet), PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden).

Ergänzende Darstellung der patientenberichteten Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte wird eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D VAS) ergänzend dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Studienverlauf.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab), Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-6 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, wird HR mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-6: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC, bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <i>und</i> Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR) Methodik (63) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (64) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden). Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Auswertungsmethode des Endpunkts Schmerzbegleitete Progression

Das Joint Modell besteht aus einem verallgemeinerten gemischten Modell des BPI-SF Item 3 und einem Überlebensmodell des Progressionsfreien Überlebens.

Die zugehörigen Effektschätzer, also p-Werte und Hazard Ratios werden in den Tabellen dargestellt.

Bei dem Modell wird angenommen, dass das Risiko eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt t vom geschätzten Wert der longitudinalen Antwort zu diesem Zeitpunkt abhängt.

$$h_i(t) = h_0(t) \exp\{\gamma^T w_i + \alpha m_i(t)\}$$

Dabei ist $h_0(t)$ die Basisrisikofunktion, w_i bezeichnet den Vektor der Kovariaten, γ_i den entsprechenden Vektor der Regressionskoeffizienten und m_i bezeichnet den erwarteten Wert der longitudinalen Antwort zum Zeitpunkt t mit α als zugehörigem Regressionskoeffizienten. In diesem Szenario ist das Risiko $h_i(t)$ für Subjekt i nicht mehr konstant, sondern ändert sich entsprechend den Änderungen des Item 3 des BPI-SF über die Zeit.

Für die longitudinalen Antwort wird ein verallgemeinertes Zufallseffektmodell (G-seitig) mit gemischten Effekten verwendet.

Dieses verallgemeinerte lineare Zufallseffektmodell für longitudinale Daten kann wie folgt formuliert werden:

$$g\{m_i(t)\} = g[E\{y_i(t)|b_i\}] = X_i(t)(\beta_t + b_i) + Z_i \beta_t$$

Wobei $m_i(t)$ den erwarteten Wert für Subjekt i zum Zeitpunkt t auf die longitudinale Antwort $y_i(t)$ bezeichnet, $g(\cdot)$ eine Link-Funktion ist, $X_i(t)$ die Designmatrix der festen und zufälligen Effekte ist, die die Verläufe der longitudinale Antwort über die Zeit modellieren die mit den Koeffizienten β_t bzw. b_i verknüpft sind, und Z_i und β_t die Designmatrix und die Koeffizienten sind, die mit den Basis-Kovariaten verknüpft sind.

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.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

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.

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.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte.

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörige Subgruppen in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.
2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppen

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppen für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein statistisch signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
[Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm]
ODER
[Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
[Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm]
ODER

[Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm]

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppen analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (8). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

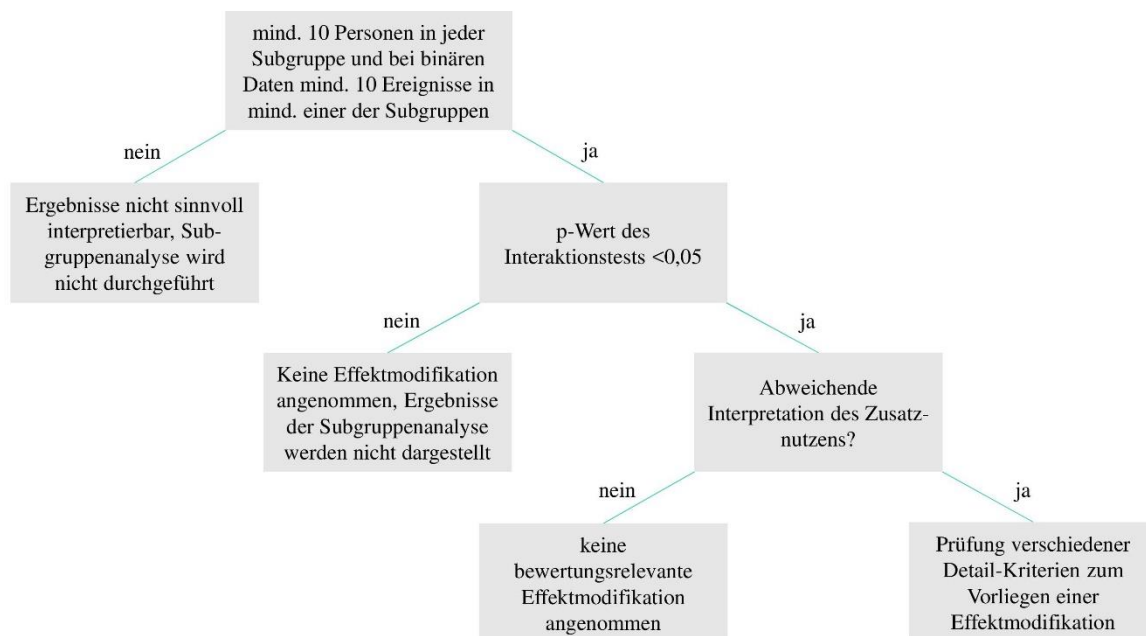


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen ist und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten sind, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-7 genannten Kriterien erfüllt sind (8). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$. 				
Erläuterung der Kategorien				
	Pembrolizumab + EV		Chemotherapie ± Avelumab^a	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^b
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind) b: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; Plat: Platinbasierte Chemotherapie; TTE: Time-To-Event				

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppe* erweitert. Für die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen und PD-L1 Expression werden die Cox-Proportional-Hazards-Modelle stratifiziert, indem die jeweilige Subgruppe aus den Stratifizierungsfaktoren entfernt wird (d. h. für die Subgruppe Lebermetastasen wird das Modell nur nach der PD-L1-Expression stratifiziert) und zwar sowohl für das Modell zwischen den Subgruppen als auch für das Modell innerhalb der Subgruppen. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dokuments wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein statistisch signifikanter Interaktionstest

($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Gesamtstudienpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (65, 66):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC / PT werden entsprechend der VerfO des G-BA (7) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1-2)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)

dargestellt. Zusätzlich werden für die primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen dargestellt:

- Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)

- Lokalisation der Metastasierung (Viszerale Metastasen vs. Ausschließlich Lymphknotenmetastasen)
- Lokalisation des Primärtumors (Oberer Harntrakt vs. Unterer Harntrakt)
- Nierenfunktion (Normal vs. Milde Einschränkung vs. Moderate/ schwere Einschränkung)
- Lebermetastasen (Vorhanden vs. Nicht vorhanden)
- PD-L1 Expression (Hoch vs. Niedrig)

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.

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.*

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

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.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen gegenüber Chemotherapie ± Avelumab identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE A39	ja	nein ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 90 Monate Datenschnitt/e: 08. August 2023 (Interimsanalyse I) 06 September 2024 (Finaler OS-Datenschnitt von FDA gefordert)	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen + Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg i.v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen <u>Kontrollarm:</u> Cisplatin 70 mg/m ² i.v. alle drei Wochen + Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen oder Carboplatin AUC 4,5 bzw. AUC 5,5 i.v. + Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen
KEYNOTE 869	ja	ja	laufend	Studiendauer: 56 Monate	Kohorte A: <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin bei Cisplatin ungeeigneten Patienten <u>Kontrollarm:</u> Enfortumab Vedotin

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Kohorte K: <u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin <u>Kontrollarm:</u> Enfortumab Vedotin
KEY- MAKER- U04	nein	ja	laufend	Studiendauer: 48 Monate	<u>Interventionsarm A:</u> Favezelimab/ Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin <u>Interventionsarm B:</u> Vibostolimab/ Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin <u>Kontrollarm:</u> Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin
a: Finanzieller Sponsor AUC: Area Under the Curve; FDA: Food and Drug Administration; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; OS: overall survival					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 17.07.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Studie KEYNOTE 869	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
Studie KEYMAKER-U04	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)

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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.07.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin ergab insgesamt 1056 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 257) wurden die verbleibenden 799 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 798 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebene Publikation wurde im Volltext gesichtet und erfüllte die Einschlusskriterien (Tabelle 4-4). Es handelt sich hierbei um die Publikation der Studie KEYNOTE A39 (67).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

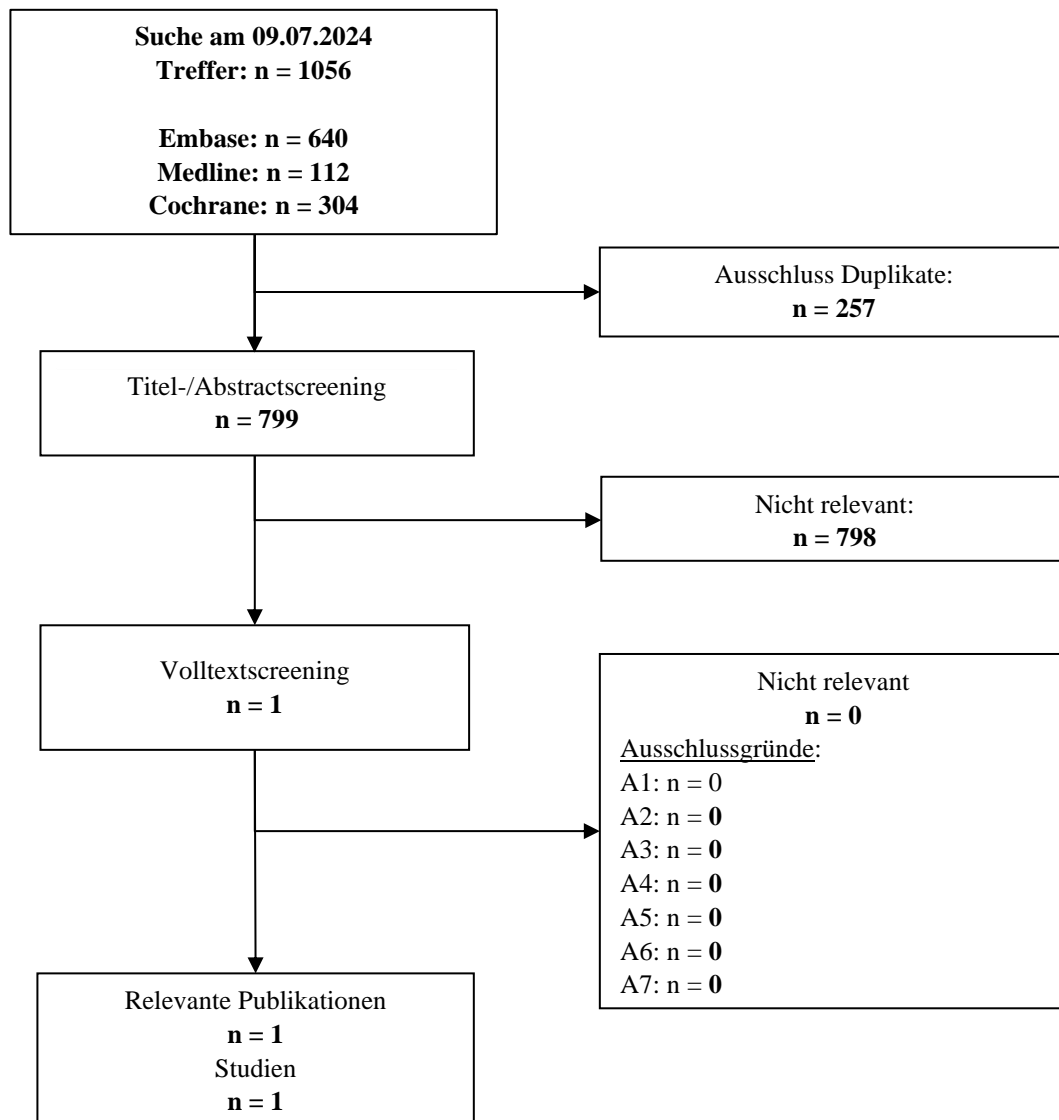


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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.

Die Suche erfolgte am 09.07.2024 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde 1 relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce Datenbank konnten bei der Suche am 12.07.2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-10: 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)
KEYNOTE A39	ClinicalTrials.gov: NCT04223856 (68) EU-CTR: 2019-004542-15 (69) ICTRP: NCT04223856 (70) ChiCTR2300069410 (71) JPRN-jRCT2031200284 (72)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 09.07.2024.

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 4-8) 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.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE A39 erfolgte am 12.07.2024 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE A39
- NCT04223856
- 2019-004542-15

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2022-06-01-D-790
- 2023-04-01-D-921
- 2023-04-01-D-923

wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE A39 (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: 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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 12.07.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: 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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KEYNOTE A39	ja	nein	ja	ja (73)	ja (68-72)	ja (67)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p>						

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.

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

Tabelle 4-13: 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
KEYNOTE A39	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, offen, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom	<p><u>Studienpopulation:</u></p> <p>Pembrolizumab + EV (N^a = 442)</p> <p>Chemotherapie ± Avelumab^b (N^a = 444)</p> <p><u>Nutzenbewertungsrelevante Subpopulationen:</u></p> <p><u>Cisplatin geeignet</u></p> <p>Pembrolizumab + EV (N^c = 240)</p> <p>Chemotherapie ± Avelumab^b (N^c = 242)</p> <p><u>Cisplatin ungeeignet</u></p> <p>Pembrolizumab + EV (N^d = 202)</p> <p>Chemotherapie ± Avelumab^b (N^d = 202)</p>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Screening: Bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn</p> <p><u>Behandlung^e:</u></p> <p>Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, je nachdem, was früher eintritt^f</p> <p><u>Nachbeobachtung^g:</u></p> <p>30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <p>08. August 2023 (Interimsanalyse I)</p> <p>Finaler OS-Datenschnitt:</p>	<p><u>183 Studienzentren in 25 Ländern:</u></p> <p>Argentinien (6)</p> <p>Australien (5)</p> <p>Belgien (5)</p> <p>China (1)</p> <p>Dänemark (1)</p> <p>Deutschland (12)</p> <p>Frankreich (4)</p> <p>Großbritannien (7)</p> <p>Israel (6)</p> <p>Italien (10)</p> <p>Japan (18)</p> <p>Kanada (11)</p> <p>Niederlande (7)</p> <p>Polen (1)</p> <p>Russland (13)</p> <p>Schweiz (3)</p> <p>Singapur (2)</p> <p>Spanien (15)</p> <p>Südkorea (6)</p> <p>Taiwan (7)</p> <p>Thailand (6)</p> <p>Türkei (6)</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</p> <p>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, BPI-SF, EQ-5D VAS)</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</p> <p>Nebenwirkungen</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				06 September 2024 (von FDA gefordert)	Tschechische Republik (4) Ungarn (4) USA (23) <u>Studienperiode:</u> 03/2020 – noch laufend	
<p>a: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat</p> <p>b: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Subpopulation Cisplatin geeignet</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Subpopulation Cisplatin ungeeignet</p> <p>e: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab beträgt 24 Monate</p> <p>f: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Schwangerschaft, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes/der Ärztin, Beginn einer onkologischen Folgetherapie, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Patienten/der Patientin (keine Nebenwirkungen), Beenden der Studie durch den Sponsor, Beendigung der Studienmedikation, andere (keine Nebenwirkungen)</p> <p>g: Bei Patient:innen die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EV: Enfortumab Vedotin; N: Anzahl der Patient:innen; OS: Overall Survival; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Pembrolizumab + EV	Chemotherapie ± Avelumab ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
KEYNOTE A39	Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen für 35 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität + Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg i.v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)	Cisplatin 70 mg/m ² i.v. alle drei Wochen + Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen für 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder Carboplatin AUC 4,5 bzw. AUC 5,5 i.v. + Gemcitabin 1000 mg/m ² i.v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen für 6 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität Avelumab 800mg alle zwei Wochen	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> • Systemische antineoplastische Therapie mit Ausnahme von adjuvanter hormoneller Therapie bei lokalisierendem Brust- oder Prostatakarzinom, das einer definitiven Behandlung unterzogen wurde • Immuntherapien, die nicht im Studienprotokoll spezifiziert sind • Chemotherapien, die nicht im Studienprotokoll spezifiziert sind • Andere Prüfpräparate außer Pembrolizumab oder Enfortumab Vedotin • Strahlentherapie (außer für eine symptomatische, stabile (nicht wachsende) <i>NonTarget</i> Knochenläsion nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin) • Lebendimpfstoffe
a: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie für Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind) AUC: Area under the Curve; i.v. intravenös; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin geeignet – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 240	Plat+Gem N ^b = 242
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	65,4 (8,9)	64,6 (9,5)
Median (Q1; Q3)	66,0 (59,0; 72,0)	65,0 (60,0; 71,0)
Min, Max	37,0; 85,0	22,0; 85,0
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	105 (43,8)	106 (43,8)
65 bis < 75 Jahre	100 (41,7)	106 (43,8)
≥ 75 Jahre	35 (14,6)	30 (12,4)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 240	Plat+Gem N ^b = 242
Geschlecht, n (%)		
Männlich	198 (82,5)	185 (76,4)
Weiblich	42 (17,5)	57 (23,6)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	26 (10,8)	25 (10,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	192 (80,0)	186 (76,9)
Unbekannt	8 (3,3)	9 (3,7)
Nicht berichtet	14 (5,8)	22 (9,1)
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	1 (0,4)	1 (0,4)
Asiatisch	51 (21,3)	52 (21,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (0,4)	6 (2,5)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	1 (0,4)
Weiß	166 (69,2)	149 (61,6)
Andere	2 (0,8)	1 (0,4)
Mehrere	0 (0,0)	3 (1,2)
Unbekannt	5 (2,1)	7 (2,9)
Nicht berichtet	14 (5,8)	22 (9,1)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	57 (23,8)	51 (21,1)
Europa	98 (40,8)	102 (42,1)
Rest der Welt	85 (35,4)	89 (36,8)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	136 (56,7)	128 (52,9)
1	100 (41,7)	111 (45,9)
2	4 (1,7)	2 (0,8)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
Raucherstatus, n (%)		
Ehemalige:r oder aktuelle:r Raucher:in	165 (68,8)	157 (64,9)
Nicht-Raucher:in	68 (28,3)	74 (30,6)
Unbekannt	7 (2,9)	11 (4,5)
Körpergröße (cm)		
Patienten, für die Daten vorliegen	240	241
Mittelwert (SD)	170,6 (9,8)	169,9 (9,2)
Median (Q1; Q3)	171,0 (164,2; 177,0)	170,0 (164,0; 176,0)
Min, Max	143,0; 198,0	147,3; 199,2
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	77,8 (16,1)	78,2 (18,7)
Median (Q1; Q3)	76,6 (67,2; 86,0)	76,3 (63,7; 89,0)
Min, Max	36,5; 136,0	39,0; 157,9
Gewichtsgruppe, n (%)		
> 100 kg	19 (7,9)	27 (11,2)
≤ 100 kg	221 (92,1)	215 (88,8)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
Body Mass Index (kg/m²)		
Patienten, für die Daten vorliegen	240	241
Mittelwert (SD)	26,6 (4,5)	26,9 (5,3)
Median (Q1; Q3)	26,0 (23,5; 29,4)	26,4 (23,3; 29,8)
Min, Max	16,1; 42,3	15,6; 46,0

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 240	Plat+Gem N ^b = 242
Body Mass Index, n (%)		
< 25 kg/m ²	100 (41,7)	99 (40,9)
25 bis < 30 kg/m ²	85 (35,4)	85 (35,1)
≥ 30 kg/m ²	55 (22,9)	57 (23,6)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
Körperoberfläche (m²)		
Patienten, für die Daten vorliegen	240	241
Mittelwert (SD)	1,9 (0,2)	1,9 (0,3)
Median (Q1; Q3)	1,9 (1,8; 2,0)	1,9 (1,7; 2,1)
Min, Max	1,2; 2,7	1,3; 2,9
Nierenfunktion mittels Kreatinin-Clearance^c, n (%)		
Normal: ≥ 90 mL/min	78 (32,5)	82 (33,9)
Milde Einschränkung: ≥ 60 und < 90 mL/min	116 (48,3)	122 (50,4)
Moderate Einschränkung: ≥ 30 und < 60 mL/min	46 (19,2)	38 (15,7)
Schwere Einschränkung: ≥ 15 und < 30 mL/min	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberfunktion^d, n (%)		
Normal	217 (90,4)	217 (89,7)
Leicht	20 (8,3)	23 (9,5)
Moderat	3 (1,3)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	2 (0,8)
HbA1c-Wert(%)		
Patienten, für die Daten vorliegen	221	216
Mittelwert (SD)	5,4 (1,1)	5,4 (1,2)
Median (Q1; Q3)	5,6 (5,1; 6,0)	5,6 (4,9; 6,1)
Min, Max	2,5; 7,9	0,5; 7,9
HbA1c, n (%)		
< 5,7 %	113 (47,1)	117 (48,3)
≥ 5,7 und < 6,5 %	85 (35,4)	73 (30,2)
≥ 6,5 %	23 (9,6)	26 (10,7)
Fehlend	19 (7,9)	26 (10,7)
Hämoglobin, n (%)		
<10 g/dl	14 (5,8)	27 (11,2)
≥10 g/dl	226 (94,2)	215 (88,8)
Bajorin-Risikofaktoren^e, n (%)		
0	105 (43,8)	112 (46,3)
1	135 (56,3)	129 (53,3)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
Ausprägung der PD-L1 Expression, n(%)		
Hoch (CPS ≥ 10)	137 (57,1)	139 (57,4)
Niedrig (CPS < 10)	101 (42,1)	99 (40,9)
Fehlend	2 (0,8)	4 (1,7)
H-Score der Nectin-4 Expression		
Patienten, für die Daten vorliegen	211	222
Mittelwert (SD)	252,1 (68,7)	239,7 (77,5)
Median (Q1; Q3)	284,0 (225,0; 298,0)	270,0 (210,0; 299,0)
Min, Max	0,0; 300,0	0,0; 300,0

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 240	Plat+Gem N ^b = 242
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet		
c: Kreatinin-Clearance wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatinin-Wert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung		
d: Leberfunktion basierend auf dem letzten gemessenen AST-Wert und Gesamt-Bilirubin vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung. Normal: Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und AST ≤ ULN; Mild: (Gesamt-Bilirubin > 1 - 1.5x ULN und AST) oder (Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN); Moderat: Gesamt-Bilirubin > 1.5 - 3x ULN und AST; Schwer: Gesamt-Bilirubin > 3x ULN und AST		
e: Bajorin-Risikofaktoren enthalten viszerale Metastasen (Knochen, Lunge, Leber) und einen ECOG Leistungsstatus > 2. Patient:innen mit einem ECOG Leistungsstatus > 2 waren nicht geeignet für die Studie		
AST: Aspartat-Aminotransferase; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HbA1c: Hämoglobin A1c; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin geeignet (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro n (%)	Plat+Gem n (%)
Patient:innen in der Population ^b	240	242
Status der Studie		
Abgebrochen	74 (30,8)	119 (49,2)
Todesfall	68 (28,3)	110 (45,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	6 (2,5)	9 (3,7)
Laufend	166 (69,2)	123 (50,8)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	239	236
Vollständig	6 (2,5)	146 (61,9)
Abgebrochen	151 (63,2)	90 (38,1)
Unerwünschtes Ereignis	50 (20,9)	28 (11,9)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	6 (2,5)	18 (7,6)
Krankheitsprogression	85 (35,6)	31 (13,1)
Rücknahme der Einverständniserklärung	9 (3,8)	12 (5,1)
Andere	1 (0,4)	1 (0,4)
Laufend	82 (34,3)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet		
c: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin ungeeignet – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	70,9 (8,4)	71,9 (7,5)
Median (Q1; Q3)	71,0 (66,0; 77,0)	73,0 (67,0; 77,0)
Min, Max	40,0; 87,0	47,0; 91,0

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

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	39 (19,3)	29 (14,4)
65 bis < 75 Jahre	96 (47,5)	95 (47,0)
≥ 75 Jahre	67 (33,2)	78 (38,6)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	146 (72,3)	151 (74,8)
Weiblich	56 (27,7)	51 (25,2)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	26 (12,9)	27 (13,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	167 (82,7)	157 (77,7)
Unbekannt	1 (0,5)	3 (1,5)
Nicht berichtet	8 (4,0)	15 (7,4)
Abstammung, n (%)		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	1 (0,5)	1 (0,5)
Asiatisch	48 (23,8)	40 (19,8)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,0)	1 (0,5)
Indigene Bevölkerung Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	142 (70,3)	141 (69,8)
Andere	1 (0,5)	0 (0,0)
Mehrere	0 (0,0)	1 (0,5)
Unbekannt	0 (0,0)	3 (1,5)
Nicht berichtet	8 (4,0)	15 (7,4)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	46 (22,8)	34 (16,8)
Europa	74 (36,6)	95 (47,0)
Rest der Welt	82 (40,6)	73 (36,1)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	87 (43,1)	87 (43,1)
1	104 (51,5)	105 (52,0)
2	11 (5,4)	9 (4,5)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,5)
Raucherstatus, n (%)		
Ehemalige:r oder aktuelle:r Raucher:in	136 (67,3)	122 (60,4)
Nicht-Raucher:in	60 (29,7)	70 (34,7)
Unbekannt	6 (3,0)	10 (5,0)
Körpergröße (cm)		
Patienten, für die Daten vorliegen	200	200
Mittelwert (SD)	168,0 (10,4)	167,2 (10,1)
Median (Q1; Q3)	168,0 (161,6; 174,0)	166,6 (160,0; 173,7)
Min, Max	139,0; 195,6	135,0; 193,0
Gewicht (kg)		
Patienten, für die Daten vorliegen	201	201
Mittelwert (SD)	72,6 (18,3)	74,2 (17,8)
Median (Q1; Q3)	70,8 (60,8; 84,0)	73,0 (61,0; 84,0)
Min, Max	30,4; 132,9	35,0; 150,8
Gewichtsgruppe, n (%)		
> 100 kg	12 (5,9)	13 (6,4)
≤ 100 kg	189 (93,6)	188 (93,1)
Fehlend	1 (0,5)	1 (0,5)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
Body Mass Index (kg/m²)		
Patienten, für die Daten vorliegen	199	200
Mittelwert (SD)	25,4 (4,9)	26,4 (5,0)
Median (Q1; Q3)	24,7 (22,1; 28,8)	25,9 (22,5; 29,1)
Min, Max	15,1; 40,4	16,1; 49,3
Body Mass Index, n (%)		
< 25 kg/m ²	106 (52,5)	86 (42,6)
25 bis < 30 kg/m ²	59 (29,2)	70 (34,7)
≥ 30 kg/m ²	34 (16,8)	44 (21,8)
Fehlend	3 (1,5)	2 (1,0)
Körperoberfläche (m²)		
Patienten, für die Daten vorliegen	199	200
Mittelwert (SD)	1,8 (0,3)	1,8 (0,3)
Median (Q1; Q3)	1,8 (1,7; 2,0)	1,8 (1,6; 2,0)
Min, Max	1,1; 2,7	1,2; 2,8
Nierenfunktion mittels Kreatinin-Clearance^c, n (%)		
Normal: ≥ 90 mL/min	6 (3,0)	13 (6,4)
Milde Einschränkung: ≥ 60 und < 90 mL/min	49 (24,3)	40 (19,8)
Moderate Einschränkung: ≥ 30 und < 60 mL/min	140 (69,3)	141 (69,8)
Schwere Einschränkung: ≥ 15 und < 30 mL/min	7 (3,5)	8 (4,0)
Leberfunktion^d, n (%)		
Normal	177 (87,6)	175 (86,6)
Leicht	24 (11,9)	25 (12,4)
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwer	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (0,5)	2 (1,0)
HbA1c-Wert(%)		
Patienten, für die Daten vorliegen	180	176
Mittelwert (SD)	5,4 (1,1)	5,3 (1,1)
Median (Q1; Q3)	5,6 (5,2; 6,0)	5,6 (4,9; 6,0)
Min, Max	2,8; 9,7	2,7; 7,6
HbA1c, n (%)		
< 5,7 %	92 (45,5)	91 (45,0)
≥ 5,7 und < 6,5 %	70 (34,7)	67 (33,2)
≥ 6,5 %	18 (8,9)	18 (8,9)
Fehlend	22 (10,9)	26 (12,9)
Hämoglobin, n (%)		
<10 g/dl	37 (18,3)	26 (12,9)
≥10 g/dl	165 (81,7)	176 (87,1)
Bajorin-Risikofaktoren^e, n (%)		
0	74 (36,6)	71 (35,1)
1	128 (63,4)	130 (64,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,5)
Ausprägung der PD-L1 Expression, n(%)		
Hoch (CPS ≥ 10)	117 (57,9)	115 (56,9)
Niedrig (CPS < 10)	83 (41,1)	86 (42,6)
Fehlend	2 (1,0)	1 (0,5)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
H-Score der Nectin-4 Expression		
Patienten, für die Daten vorliegen	183	184
Mittelwert (SD)	246,7 (72,1)	242,7 (72,8)
Median (Q1; Q3)	275,0 (230,0; 298,0)	270,0 (227,5; 295,0)
Min, Max	0,0; 300,0	0,0; 300,0
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet		
c: Kreatinin-Clearance wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatinin-Wert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung		
d: Leberfunktion basierend auf dem letzten gemessenen AST-Wert und Gesamt-Bilirubin vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung. Normal: Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und AST ≤ ULN; Mild: (Gesamt-Bilirubin > 1 - 1.5x ULN und AST) oder (Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN); Moderat: Gesamt-Bilirubin > 1.5 - 3x ULN und AST; Schwer: Gesamt-Bilirubin > 3x ULN und AST		
e: Bajorin-Risikofaktoren enthalten viszerale Metastasen (Knochen, Lunge, Leber) und einen ECOG Leistungsstatus > 2. Patient:innen mit einem ECOG Leistungsstatus > 2 waren nicht geeignet für die Studie		
AST: Aspartat-Aminotransferase; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HbA1c: Hämoglobin A1c; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subpopulation Cisplatin ungeeignet (Therapieabbrecher, Studienabbrechern) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro n (%)	Plat+Gem n (%)
Patient:innen in der Population ^b	202	202
Status der Studie		
Abgebrochen	72 (35,6)	122 (60,4)
Todesfall	64 (31,7)	116 (57,4)
Lost to follow-up	2 (1,0)	1 (0,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	6 (3,0)	5 (2,5)
Laufend	130 (64,4)	80 (39,6)
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	201	197
Vollständig	2 (1,0)	98 (49,7)
Abgebrochen	137 (68,2)	99 (50,3)
Unerwünschtes Ereignis	47 (23,4)	34 (17,3)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	3 (1,5)	10 (5,1)
Krankheitsprogression	68 (33,8)	42 (21,3)
Rücknahme der Einverständniserklärung	13 (6,5)	12 (6,1)
Andere	6 (3,0)	1 (0,5)
Laufend	62 (30,8)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet		
c: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet		

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE A39 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE A39 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen .

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet vs. ungeeignet), PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE A39 umfasst alle Patient:innen, unabhängig der Eignung für eine Cisplatin-Behandlung. Für diese Nutzenbewertung werden die Subpopulationen der Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, und Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, getrennt betrachtet. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse des Vergleichs zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab für die Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet für jeden Endpunkt dargestellt. Für die Subpopulation Cisplatin geeignet erfolgt der Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ± Avelumab als Erhaltungstherapie. Für die Subpopulation Cisplatin ungeeignet erfolgt der Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin ± Avelumab als Erhaltungstherapie.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 42 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten. Enfortumab Vedotin kann für eine unbegrenzte Anzahl an Zyklen gegeben werden, bis ein im Protokoll definierter Grund für einen Behandlungsabbruch auftritt. Pembrolizumab kann entweder für bis zu 35 Zyklen oder bis zu einem im Protokoll definierten Grund für einen Behandlungsabbruch gegeben werden, je nachdem, was früher eintritt. Cisplatin oder Carboplatin sowie Gemcitabin können für bis zu 6 Zyklen oder bis zu einem im Protokoll definierten Grund für einen Behandlungsabbruch gegeben werden je nachdem, was früher eintritt.

Subpopulation Cisplatin geeignet

Für Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, betrug die mediane Behandlungsdauer 9,6 Monate im Interventionsarm und 4,1 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 14,4 Monate im Interventionsarm und 12,2 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 10,7 Monate im Interventionsarm und 6,6 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 9,5 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 10,7 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 4,7 Monaten für beide Endpunktkategorien.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

In der Subpopulation der Patient:innen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, betrug die mediane Behandlungsdauer 9,2 Monate im Interventionsarm und 4,1 Monate im Kontrollarm. Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgt 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder bis 30 Tage nach Therapieabbruch, wenn eine onkologische Folgetherapie begonnen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug die mediane Beobachtungsdauer 13,7 Monate im Interventionsarm und 10,7 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 10,1 Monate im Interventionsarm und 5,2 Monate im Kontrollarm.

Mit 9,5 Monaten war die mediane Beobachtungsdauer bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 10,8 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 4,6 Monaten für beide Endpunktkategorien.

Datenschnitte

Für die KEYNOTE A39 liegt zum Zeitpunkt der Einreichung ein Datenschnitt vor.

Erster Datenschnitt vom 08. August 2023 (Interimsanalyse I – präspezifiziert)

Hierbei handelt es sich um die finale Analyse des Progressionsfreien Überlebens und eine präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens, welche ereignisgetrieben nach 526 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben, oder nach 356 Ereignissen im primären Endpunkt Gesamtüberleben geplant war, je nachdem, was früher eintritt.

Der Endpunkt Gesamtüberleben war bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse I (finaler Datenschnitt Progressionsfreies Überleben) erreicht.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-19.

Tabelle 4-19: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE A39

Datenschnitt^a	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (präspezifiziert)	08. August 2023	Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer; wird zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
a: Der finale OS-Datenschnitt, der von der FDA gefordert wurde, wurde am 6. September 2024 durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen diese Daten nicht vor.			

Patientencharakteristika

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE A39 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Chemotherapie ± Avelumab im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die Studienpopulation unterteilt in die Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Der Anteil der Patient:innen, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, beträgt im Interventionsarm 54,3 % und im Kontrollarm 54,5 %.

Subpopulation Cisplatin geeignet

Das mittlere Alter der Patient:innen betrug im Interventionsarm 65,4 Jahre und im Kontrollarm 64,6 Jahre. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen gab es geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 82,5 % im Interventionsarm und 76,4 % im Kontrollarm; weiblich: 17,5 % im Interventionsarm und 23,6 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar

(Nordamerika: 23,8 % im Interventionsarm und 21,1 % im Kontrollarm; Europa: 40,8 % im Interventionsarm und 42,1 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 35,4 % im Interventionsarm und 36,8 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe 69,2 % im Interventionsarm und 61,6 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigen sich geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 56,7 % im Interventionsarm und 52,9 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 41,7 % im Interventionsarm und 45,9 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 2: 1,7 % im Interventionsarm und 0,8 % im Kontrollarm). Ebenso ergeben sich für die Bajorin-Risikofaktoren nur geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Risikofaktor 0: 43,8 % im Interventionsarm und 46,3 % im Kontrollarm; Risikofaktor 1: 56,3 % im Interventionsarm und 53,3 % im Kontrollarm). Bei den Stratifizierungsfaktoren zeigt sich ein ähnliches Bild. Bei der PD-L1 Expression ließ sich kein Unterschied feststellen (hoch (kombinierter positiver Score [CPS] ≥ 10): 57,1 % im Interventionsarm und 57,4 % im Kontrollarm; niedrig (CPS < 10): 42,1 % im Interventionsarm und 40,9 % im Kontrollarm).

Insgesamt zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-15). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Das mittlere Alter der Patient:innen betrug im Interventionsarm 70,9 Jahre und im Kontrollarm 71,9 Jahre. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen gab es geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 72,3 % im Interventionsarm und 74,8 % im Kontrollarm; weiblich: 27,7 % im Interventionsarm und 25,2 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Nordamerika: 22,8 % im Interventionsarm und 16,8 % im Kontrollarm; Europa: 36,6 % im Interventionsarm und 47,0 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 40,6 % im Interventionsarm und 36,1 % im Kontrollarm). Entsprechend war der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe 70,3 % im Interventionsarm und 69,8 % im Kontrollarm. Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigen sich geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 43,1 % in beiden Behandlungsarmen; ECOG-Leistungsstatus von 1: 51,5 % im Interventionsarm und 52,0 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 2: 5,4 % im Interventionsarm und 4,5 % im Kontrollarm). Hinsichtlich der Bajorin-Risikofaktoren zeigen sich lediglich minimale Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Risikofaktor 0: 36,6 % im Interventionsarm und 35,1 % im Kontrollarm; Risikofaktor 1: 63,4 % im Interventionsarm und 64,4 % im Kontrollarm). Bei den Stratifizierungsfaktoren zeigt sich ein ähnliches Bild. Bei der PD-L1 Expression ließ sich kein Unterschied feststellen (hoch (CPS ≥ 10): 57,9 % im Interventionsarm und 56,9 % im Kontrollarm; niedrig (CPS < 10): 41,1 % im Interventionsarm und 42,6 % im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle

4-17). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE A39 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-20: 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			
KEYNOTE A39	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE A39 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE A39 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand offen statt. In dieser offenen Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE A39 auf Studienebene 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE A39	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) sowie weitere ergänzende Nebenwirkungen (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse [AEOSI Pembrolizumab], Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AESI EV]) AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EV: Enfortumab Vedotin; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben - RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen, die zum Datenschnitt vom 08. August 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der zulassungsbegründende Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A39						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A39 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

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

Subpopulation Cisplatin geeignet

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	240	69 (28,8)	31,54 [25,43; -]	242	110 (45,5)	18,37 [15,57; 27,53]	0,54 [0,40; 0,73]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,40; 0,73]; $p < 0,001$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 46,0 %. Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, im Median bei 31,5 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 18,4 Monaten (Tabelle 4-24; Abbildung 3). Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 80,7 % im Interventionsarm und 67,3 % im Kontrollarm (Tabelle 4-25).

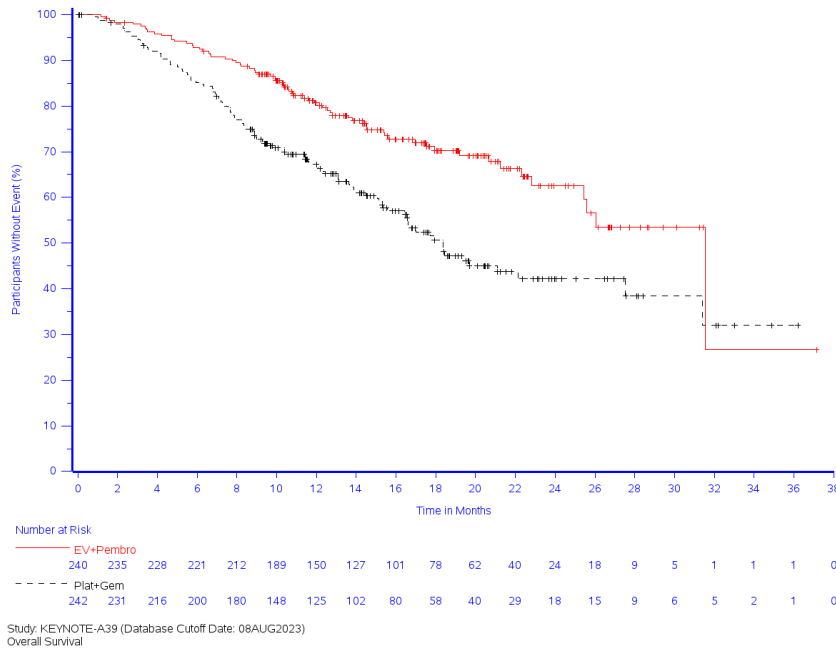


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE A39

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 240	Plat+Gem N ^b = 242
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^c		
Monat 6	92,9 [88,8; 95,5]	85,1 [79,9; 89,1]
Monat 12	80,7 [74,9; 85,3]	67,3 [60,8; 73,0]
Monat 18	70,2 [63,0; 76,3]	50,7 [43,1; 57,8]
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten KI: Konfidenzintervall		

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	202	64 (31,7)	Nicht erreicht [22,93; -]	202	116 (57,4)	12,91 [11,43; 15,93]	0,41 [0,30; 0,56]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023

b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; $p < 0,001$). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 59,0 %. Die mediane Überlebenszeit bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, wurde nicht erreicht, bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, lag sie bei 12,9 Monaten (Tabelle 4-26; Abbildung 4). Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 75,2 % im Interventionsarm und 54,5 % im Kontrollarm (Tabelle 4-27).

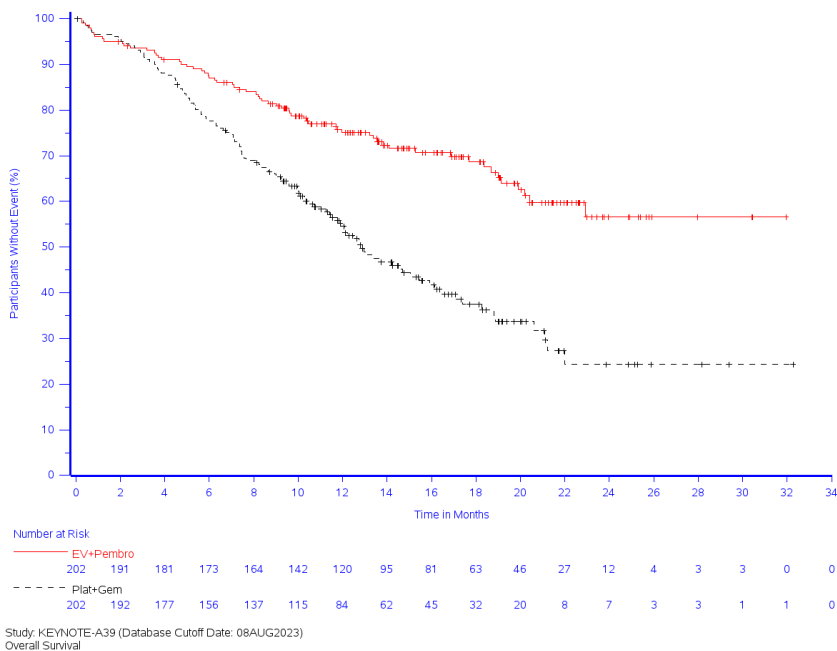


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE A39

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^c		
Monat 6	87,0 [81,5; 91,0]	78,1 [71,7; 83,2]
Monat 12	75,2 [68,4; 80,7]	54,5 [47,1; 61,3]
Monat 18	68,7 [61,0; 75,2]	37,5 [29,6; 45,4]
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet		
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
KI: Konfidenzintervall		

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Falls bei Patient:innen unmittelbar nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Untersuchungswerten ein Event (Progression oder Tod) auftritt, werden diese zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung oder, falls keine Untersuchung nach Baseline durchgeführt wurde, zum Zeitpunkt der Randomisierung, zensiert. Auch Patient:innen ohne Event (Progression oder Tod), für die keine Krankheitsbewertung nach Baseline vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patient:innen, die eine onkologische Folgetherapie beginnen, bevor ein Event (Progression oder Tod) eintritt, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (BICR, Blinded Independent Central Review) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Schmerzbegleitete Progression</p> <p>Das Joint Modell besteht aus einem verallgemeinerten gemischten Modell des BPI-SF Item 3 und einem Überlebensmodell des Progressionsfreien Überlebens.</p> <p>Das Modell wurde an alle Patient:innen ohne Unterscheidung der erhaltenen Behandlung angepasst, nicht stratifiziert und nach den Kovariablen Alter und Geschlecht adjustiert.</p> <p>Nur Patient:innen mit mindestens einer Messung des BPI-SF Item 3 sind im Modell enthalten.</p> <p>Für die Auswertungen wird der zulassungsbegründende Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A39						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schmerzbegleitete Progression	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Obwohl es sich bei der Studie KEYNOTE A39 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben verblindet (BICR), während für den Endpunkt Schmerzbegleitete Progression die Erhebung des Schmerzes nicht verblindet war. Das zum Teil offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Schmerzbegleitete Progression ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Subpopulation Cisplatin geeignet

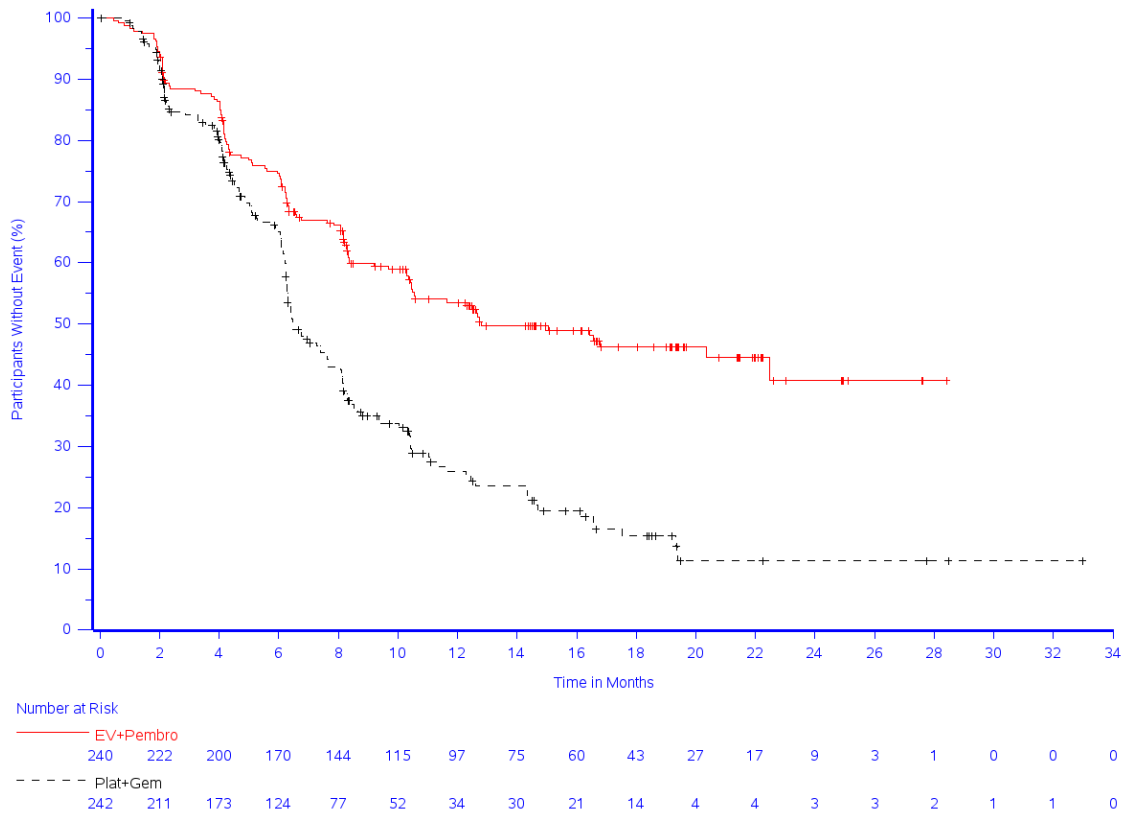
Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	240	115 (47,9)	12,81 [10,41; -]	242	157 (64,9)	6,47 [6,28; 7,66]	0,48 [0,37; 0,61]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE A39. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]; $p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 12,8 Monate im Interventionsarm und 6,5 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-30; Abbildung 5). Das progressionsfreie Überleben zu Monat 12 betrug 53,6 % im Interventionsarm und 25,9 % im Kontrollarm (Tabelle 4-31).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE A39

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39

Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 240	Plat+Gem N ^b = 242
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^c		
Monat 6	74,5 [68,4; 79,7]	65,1 [58,2; 71,1]
Monat 12	53,6 [46,7; 60,0]	25,9 [19,6; 32,7]
Monat 18	46,2 [38,9; 53,2]	15,4 [9,9; 22,1]
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet		
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten		
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall		

Schmerzbegleitete Progression

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzbegleitete Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	N ^b	Parameter	Standardfehler	p-Wert	HR [95 %-KI] ^c
Modelloutput ^d	398	0,17	0,03	< 0,001	1,18 [1,11;1,27]

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Das HR wird als Exponentialfunktion des Parameters berechnet. Sie entspricht der Größe der Risikorate (x-facher Anstieg) von PD/Tod, wenn BPI-SF Item 3 um eine Einheit ansteigt.
d: Parametrisierung des aktuellen Wertes: Es wird angenommen, dass das Risiko von PD/Tod zum Zeitpunkt t vom geschätzten Wert des BPI-SF Items zu diesem Zeitpunkt abhängt. Die Hazard-Funktion wird mithilfe der Weibull-Verteilung unter Verwendung von Splines angepasst. Das Geschlecht und Alter werden in beiden Modellen als Kovariaten verwendet. Das Modell wird durch die Stratifizierungsfaktoren PD-L1-Expression (niedrig oder hoch) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden) stratifiziert.
BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD: Progressive Disease (Fortschreiten der Krebserkrankung); PRO: Patient Reported Outcome

In der Joint Modelling Analyse lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen dem BPI-SF Item 3 und einem Krankheitsprogress oder Tod zeigen. Bei einem Anstieg des BPI-SF Item 3 um eine Einheit erhöht sich das Risiko für einen Krankheitsprogress oder Tod um das 1,19-Fache.

Die durchgeführte ergänzende Analyse bestätigt die Ergebnisse der Analyse des Progressionsfreien Überlebens und zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Verschlimmerung des Symptoms Schmerz und einer Krankheitsprogression.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet**Progressionsfreies Überleben**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	202	108 (53,5)	10,61 [8,31; 15,28]	202	150 (74,3)	6,14 [5,82; 6,24]	0,42 [0,33; 0,54]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE A39. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination

mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; $p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 10,6 Monate im Interventionsarm und 6,1 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-33; Abbildung 6). Das progressionsfreie Überleben zu Monat 12 betrug 47,3 % im Interventionsarm und 16,3 % im Kontrollarm (Tabelle 4-34).

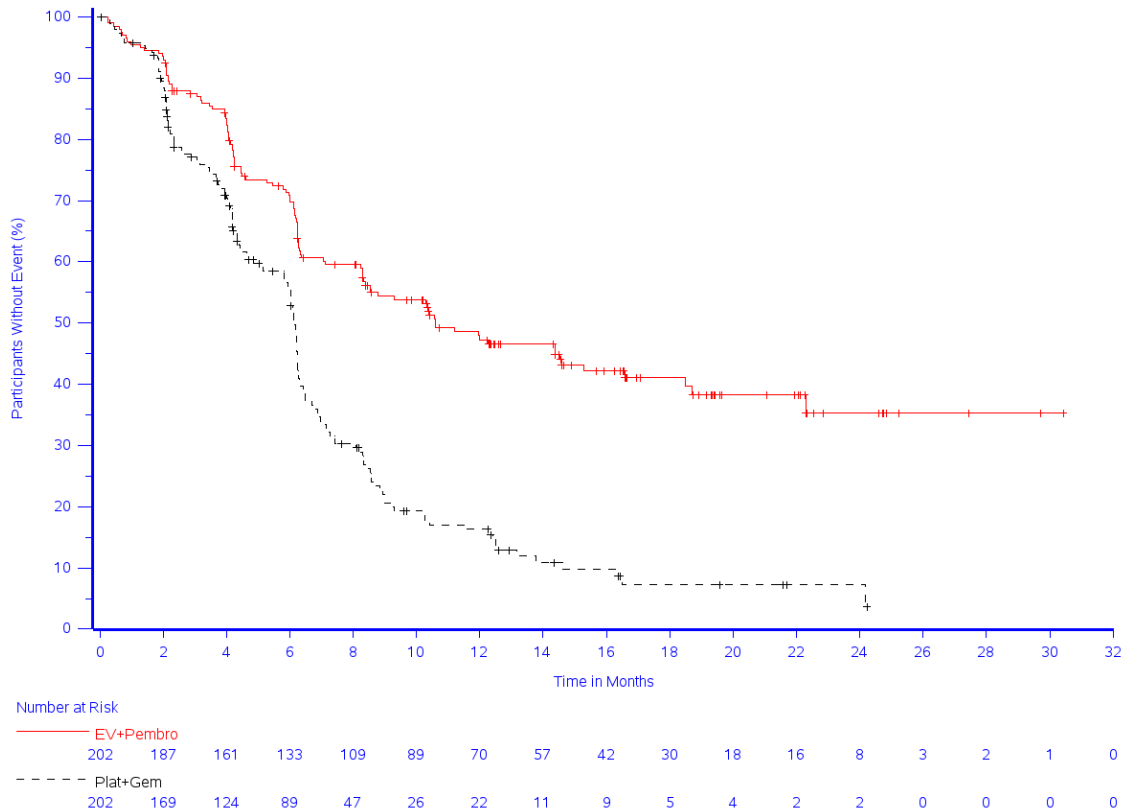


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE A39

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu spezifischen Zeitpunkten aus der Studie KEYNOTE A39

Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^c		
Monat 6	70,8 [63,9; 76,6]	55,4 [47,8; 62,4]
Monat 12	47,3 [39,8; 54,4]	16,3 [10,9; 22,6]
Monat 18	41,1 [33,3; 48,7]	7,3 [3,4; 13,2]
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall		

Schmerzbegleitete Progression

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzbegleitete Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	N ^b	Parameter	Standardfehler	p-Wert	HR [95 %-KI] ^c
Modelloutput ^d	332	0,21	0,04	< 0,001	1,23 [1,15;1,32]

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Das HR wird als Exponentialfunktion des Parameters berechnet. Sie entspricht der Größe der Risikorate (x-facher Anstieg) von PD/Tod, wenn BPI-SF Item 3 um eine Einheit ansteigt.
d: Parametrisierung des aktuellen Wertes: Es wird angenommen, dass das Risiko von PD/Tod zum Zeitpunkt t vom geschätzten Wert des BPI-SF Items zu diesem Zeitpunkt abhängt. Die Hazard-Funktion wird mithilfe der Weibull-Verteilung unter Verwendung von Splines angepasst. Das Geschlecht und Alter werden in beiden Modellen als Kovariaten verwendet. Das Modell wird durch die Stratifizierungsfaktoren PD-L1-Expression (niedrig oder hoch) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden) stratifiziert.
BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD: Progressive Disease (Fortschreiten der Krebserkrankung); PRO: Patient Reported Outcome

In der Joint Modelling Analyse lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen dem BPI-SF Item 3 und einem Krankheitsprogress oder Tod zeigen. Bei einem Anstieg des BPI-SF Item 3 um eine Einheit erhöht sich das Risiko für einen Krankheitsprogress oder Tod um das 1,23-Fache.

Die durchgeführte ergänzende Analyse bestätigt die Ergebnisse der Analyse des Progressionsfreien Überlebens und zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Verschlimmerung des Symptoms Schmerz und einer Krankheitsprogression.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod - RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein, wobei Avelumab nicht als Folgetherapie gilt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem Datenschnitt vom 08. August 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patient:innen, die nach dem Datenschnitt vom 08. August 2023 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der 1. Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 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
KEYNOTE A39						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A39 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Subpopulation Cisplatin geeignet

Hauptanalyse

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie oder Tod	240	113 (47,1)	20,90 [13,21; 25,59]	242	161 (66,5)	8,84 [7,56; 10,41]	0,52 [0,41; 0,67]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1								

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 20,9 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 8,8 Monaten (Tabelle 4-38; Abbildung 7).

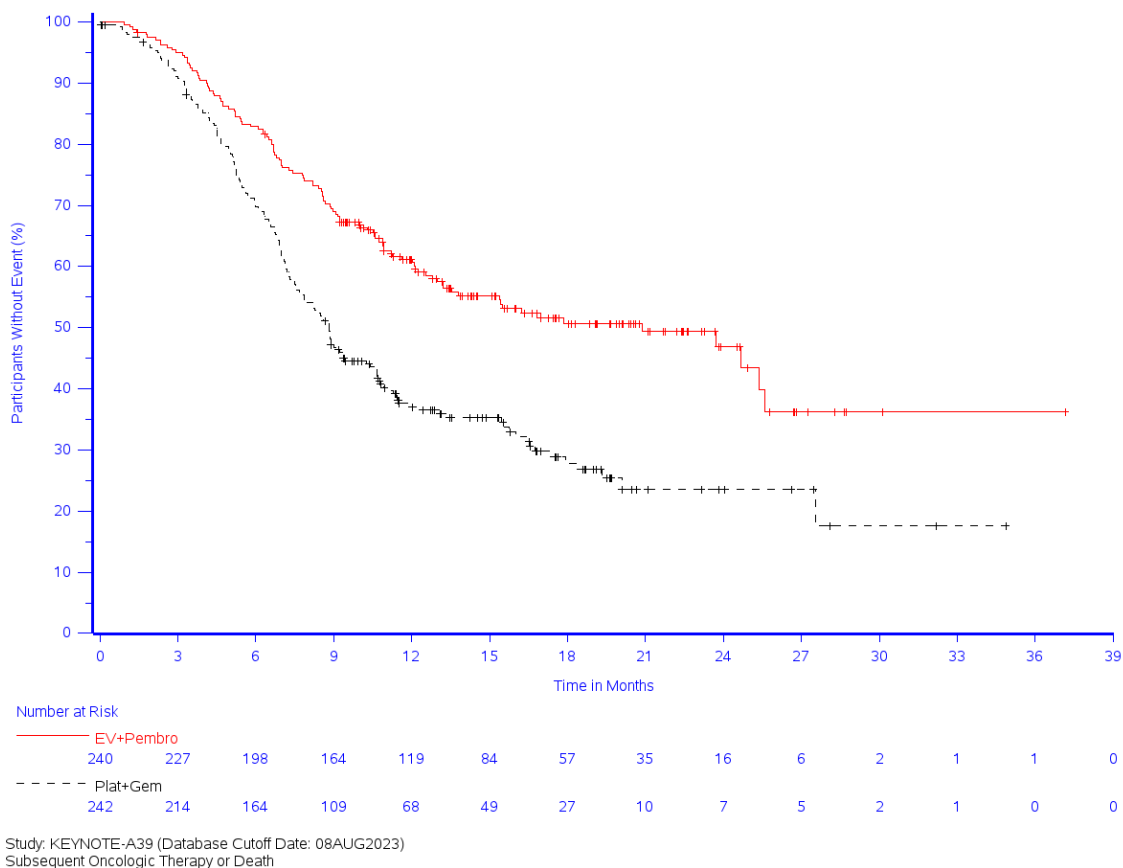


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE A39

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie	240	81 (33,8)	25,36 [23,72; -]	242	110 (45,5)	11,43 [9,46; 17,35]	0,55 [0,41; 0,73]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,41; 0,73]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, im Median bei 25,4 Monaten, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 11,4 Monaten (Tabelle 4-39; Abbildung 8).

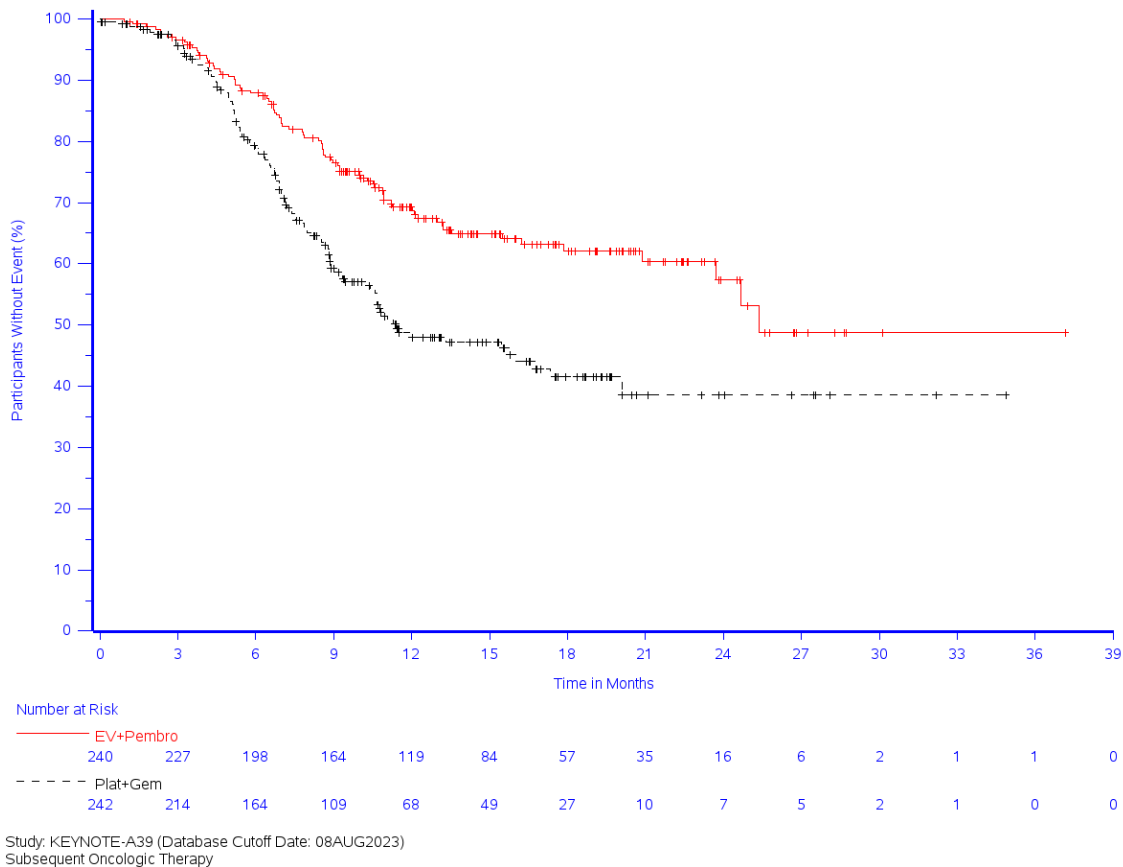


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE A39

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-40) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-41) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-40: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 240	Plat+Gem N ^b = 242
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie ^c	79 (32,9)	106 (43,8)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie ^d	1 (0,4)	4 (1,7)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie ^e	1 (0,4)	0 (0,0)
Patient:innen verstarben ohne eine systemische Folgetherapie oder Radiotherapie	32 (13,3)	51 (21,1)
Patient:innen haben keine systemische Folgetherapie oder Radiotherapie erhalten	127 (52,9)	81 (33,5)
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet		
c: Eine systemische Folgetherapie ist jede systemische onkologische Therapie, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Studienmedikation erhalten wurde. Eine Erhaltungstherapie (Avelumab), die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten wurde oder jede lokale Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes zählen nicht als systemische Folgetherapie		
d: Radiotherapie ist jede nicht palliative Radiotherapie, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Therapie erhalten wurde		
e: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet		

Tabelle 4-41: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39

Studie: KEYNOTE A39 ^a Therapiekategorie ^b Therapiebegriff ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^d = 240)	Plat+Gem (N ^d = 242)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben ^c	79 (32,9)	106 (43,8)
Andere	7 (2,9)	30 (12,4)
Enfortumab Vedotin	2 (0,8)	15 (6,2)
Paclitaxel	0 (0,0)	7 (2,9)
Erdaftinib	1 (0,4)	2 (0,8)
Cyclophosphamid	1 (0,4)	1 (0,4)
Docetaxel	0 (0,0)	2 (0,8)
Gemcitabin	1 (0,4)	1 (0,4)
Disitamab Vedotin	0 (0,0)	1 (0,4)
Doxorubicin	1 (0,4)	0 (0,0)
Prüfpräparat	0 (0,0)	1 (0,4)
Methotrexat	0 (0,0)	1 (0,4)
Rituximab	1 (0,4)	0 (0,0)
Sacituzumab Govitecan	1 (0,4)	0 (0,0)
Samarium (153 SM) Lexidronam	1 (0,4)	0 (0,0)
Vincristin	1 (0,4)	0 (0,0)
Vinflunin	0 (0,0)	1 (0,4)
PD-1/L1 Inhibitor-enthaltende Therapie	2 (0,8)	66 (27,3)
Pembrolizumab	2 (0,8)	42 (17,4)
Atezolizumab	0 (0,0)	19 (7,9)
Avelumab	0 (0,0)	3 (1,2)
Enfortumab Vedotin	0 (0,0)	2 (0,8)
Nivolumab	0 (0,0)	2 (0,8)
SITRAVATINIB	0 (0,0)	1 (0,4)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^d = 240)	Plat+Gem (N ^d = 242)
Therapiekategorie^b		
Therapiebegriff^c		
Platinbasierte Therapie	70 (29,2)	10 (4,1)
Gemcitabin	62 (25,8)	8 (3,3)
Cisplatin	41 (17,1)	5 (2,1)
Carboplatin	27 (11,3)	4 (1,7)
Gemcitabin Hydrochlorid	5 (2,1)	1 (0,4)
Methotrexat	1 (0,4)	1 (0,4)
Doxorubicin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,4)
Etoposid	1 (0,4)	0 (0,0)
Vinblastinsulfat	0 (0,0)	1 (0,4)

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet
c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
d: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet
e: Eine systemische Folgetherapie ist jede systemische onkologische Therapie, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Studienmedikation erhalten wurde. Eine Erhaltungstherapie (Avelumab), die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten wurde oder jede lokale Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes zählen nicht als systemische Folgetherapie

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Hauptanalyse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie oder Tod	202	91 (45,0)	18,69 [15,11; -]	202	152 (75,2)	7,16 [6,31; 8,15]	0,39 [0,30; 0,51]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,30; 0,51]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 18,7 Monaten und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 7,2 Monaten (Tabelle 4-42; Abbildung 9).

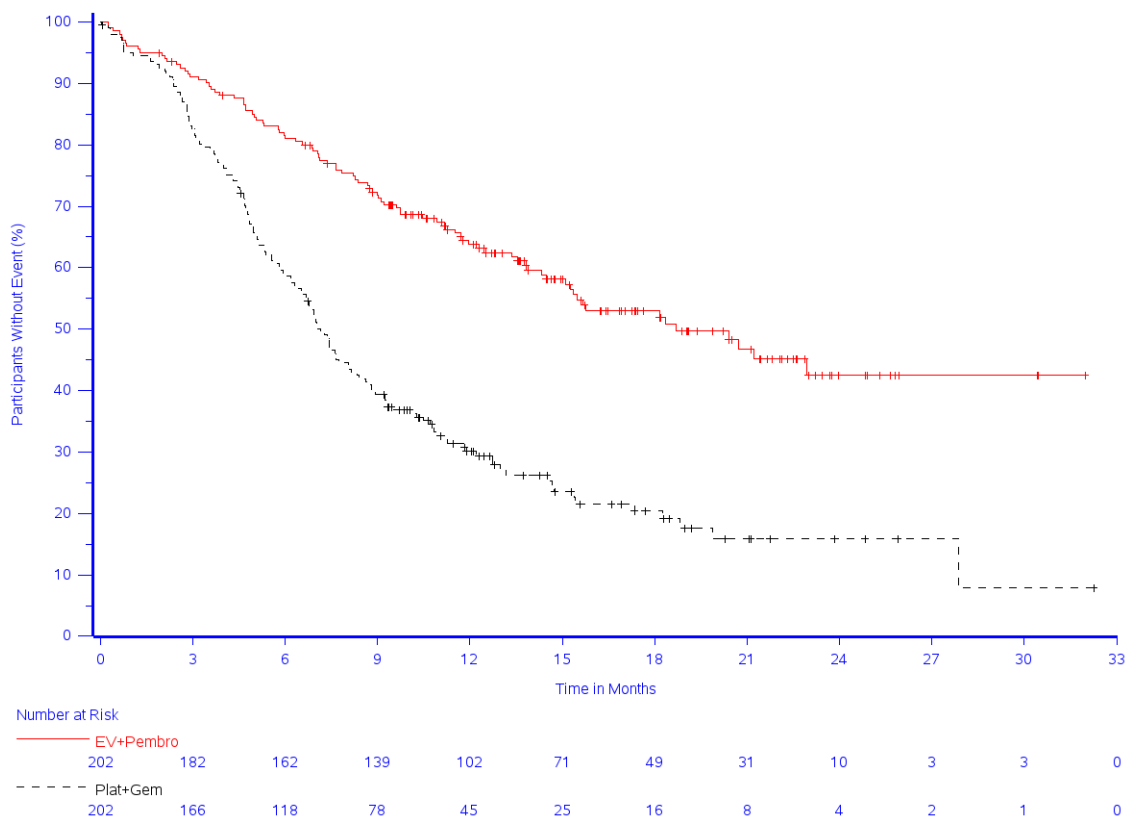


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE A39

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie	202	47 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	202	96 (47,5)	10,48 [8,34; 14,72]	0,31 [0,22; 0,44]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet
 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
 e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
 KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt dieses Ergebnis (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,22; 0,44]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie bei

Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, wurde nicht erreicht, bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, lag sie bei 10,5 Monaten (Tabelle 4-43; Abbildung 10).

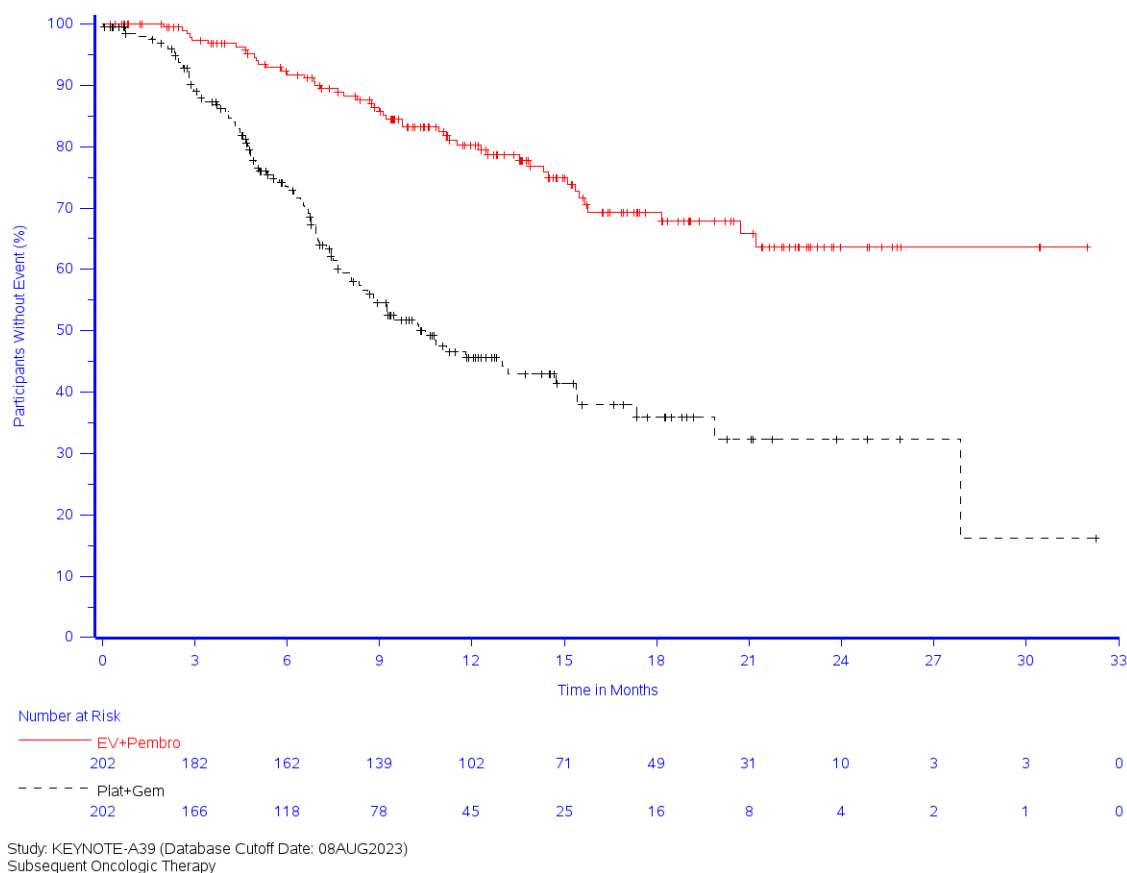


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE A39

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-44) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-45) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-44: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie ^c	46 (22,8)	96 (47,5)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie ^d	0 (0,0)	0 (0,0)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie ^e	1 (0,5)	0 (0,0)
Patient:innen verstarben ohne eine systemische Folgetherapie oder Radiotherapie	44 (21,8)	56 (27,7)
Patient:innen haben keine systemische Folgetherapie oder Radiotherapie erhalten	111 (55,0)	50 (24,8)

a: Datenschnitt: 08. August 2023

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE A39 ^a	
	EV+Pembro N ^b = 202	Plat+Gem N ^b = 202
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet		
c: Eine systemische Folgetherapie ist jede systemische onkologische Therapie, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Studienmedikation erhalten wurde. Eine Erhaltungstherapie (Avelumab), die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten wurde oder jede lokale Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes zählen nicht als systemische Folgetherapie		
d: Radiotherapie ist jede nicht palliative Radiotherapie, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Therapie erhalten wurde		
e: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet		

Tabelle 4-45: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE A39

Studie: KEYNOTE A39 ^a Therapiekategorie ^b Therapiebeginn ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^d = 202)	Plat+Gem (N ^d = 202)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben ^e	46 (22,8)	96 (47,5)
Andere	4 (2,0)	30 (14,9)
Enfortumab Vedotin	1 (0,5)	12 (5,9)
Paclitaxel	0 (0,0)	9 (4,5)
Gemcitabin	1 (0,5)	2 (1,0)
Erdaftinib	0 (0,0)	2 (1,0)
BT 8009	0 (0,0)	1 (0,5)
DF 1001	1 (0,5)	0 (0,0)
Disitamab Vedotin	0 (0,0)	1 (0,5)
Docetaxel	0 (0,0)	1 (0,5)
Prednison	1 (0,5)	0 (0,0)
Sacituzumab Govitecan	0 (0,0)	1 (0,5)
Vinflunin	0 (0,0)	1 (0,5)
PD-1/L1 Inhibitor-enthaltende Therapie	4 (2,0)	57 (28,2)
Pembrolizumab	4 (2,0)	33 (16,3)
Atezolizumab	0 (0,0)	23 (11,4)
Bintrafusp Alfa	0 (0,0)	1 (0,5)
Enfortumab Vedotin	0 (0,0)	1 (0,5)
SITRAVATINIB	0 (0,0)	1 (0,5)
Platinbasierte Therapie	38 (18,8)	9 (4,5)
Gemcitabin	35 (17,3)	4 (2,0)
Carboplatin	29 (14,4)	5 (2,5)
Cisplatin	8 (4,0)	3 (1,5)
Gemcitabin Hydrochlorid	2 (1,0)	2 (1,0)
Nedaplatin	0 (0,0)	1 (0,5)
Pembrolizumab	1 (0,5)	0 (0,0)
Platinverbindungen	1 (0,5)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet		
c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet		
d: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet		
e: Eine systemische Folgetherapie ist jede systemische onkologische Therapie, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Studienmedikation erhalten wurde. Eine Erhaltungstherapie (Avelumab), die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten wurde oder jede lokale Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes zählen nicht als systemische Folgetherapie		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.3 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 8^a Symptomskalen des eEORTC QLQ-C30 Version 3.0 und der Stärkste Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (Item 3) sowie die Schmerzbeeinträchtigung (Item 9A-G) des BPI-SF Fragebogens herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (74) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (23).</p> <p>Der BPI-SF ist ein validiertes Instrument zur Beschreibung von Schmerzen als Krankheitssymptomatik. Der Fragebogen besteht aus 15 Fragen und ist unter anderem gegliedert in 4 Items zum Schmerzempfinden einem Multi-Item mit 7 Fragen zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens. Die Items zum Schmerzempfinden werden auf einer Skala von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („stärkste vorstellbare Schmerzen“) beantwortet. Für Fragen zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens wird eine Skala von 0 („keine Beeinträchtigung“) bis 10 („vollständige Beeinträchtigung“) angegeben. Im Dossier werden die Items zum Stärksten Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (Item 3) und zur Schmerzbeeinträchtigung (Item 9A-G) dargestellt. Zur Auswertung des Gesamtwerts des BPI-SF wird die Punktzahl anhand des arithmetischen Mittels der vier Items zur Schmerzintensität sowie des arithmetischen Mittels der sieben Items zu Auswirkungen des Schmerzes auf die Funktionalität ermittelt. Individuelle Punkte für jedes Intensitätsitem und jedes Funktionalitätsitem können ebenfalls identifiziert werden (75).</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des eEQ-5D herangezogen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (19). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (48). Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (49). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (53).</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30, um 2 Punkte beim BPI-SF oder um 15 Punkte bei der EQ-5D VAS verschlechtern.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert. Patient:innen, die vor einer klinisch relevanten Verschlechterung eine onkologische Folgetherapie beginnen, werden zur letzten PRO-Erhebung vor Start der Folgetherapie zensiert. Bei Versterben werden Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert. Patient:innen mit so niedrigen Baselinewerten, dass eine Verschlechterung nicht möglich ist, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen und der VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, nach 3-4 Tagen, wöchentlich zwischen Woche 2 und 12, in Woche 14 sowie ab Woche 17 alle 3 Wochen erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Für die Auswertungen wird der 1. Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
A:	<p>Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (10). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; (e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A39						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BPI-SF ^c	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>c: Dies umfasst die Darstellung vom stärksten Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (Item 3) und der Schmerzbeeinträchtigung (Item 9A-G)</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der KEYNOTE A39 liegen die Rücklaufquoten in der Subpopulation Cisplatin geeignet bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, BPI-SF, EQ-5D VAS) zu Baseline bei über 85 % im Interventionsarm und bei über 77 % im Kontrollarm. In der Subpopulation Cisplatin ungeeignet liegen die Rücklaufquoten der drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, BPI-SF, EQ-5D VAS) zu Baseline bei über 79 % im Interventionsarm und bei über 81 % im Kontrollarm.

Follow-up Verluste

In der Subpopulation Cisplatin geeignet bleiben die Rücklaufquoten im Interventionsarm bis Woche 20 und im Kontrollarm bis Woche 9 überwiegend auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich über den Verlauf der Studie konsistent höhere Rücklaufquoten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm. In der Subpopulation Cisplatin ungeeignet bleiben die Rücklaufquoten sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bis Woche 9 überwiegend auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich, dass die Rücklaufquoten im Interventionsarm langsamer absinken als im Kontrollarm. Die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen der Interventions- und der Kontrollarme können durch die ca. doppelt so lange mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm begründet werden.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, BPI-SF und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

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

Subpopulation Cisplatin geeignet

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro		Plat+Gem		EV+Pembro vs. Plat+Gem			
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	210	169 (80,5)	0,4 [0,4; 0,6]	189	157 (83,1)	0,4 [0,4; 0,6]	0,80 [0,64; 1,00]	0,052
Übelkeit und Erbrechen	210	131 (62,4)	2,0 [1,1; 4,6]	189	142 (75,1)	0,4 [0,4; 0,8]	0,54 [0,42; 0,69]	< 0,001
Schmerzen	210	147 (70,0)	0,7 [0,5; 1,3]	189	130 (68,8)	1,1 [0,6; 1,4]	0,97 [0,76; 1,23]	0,801

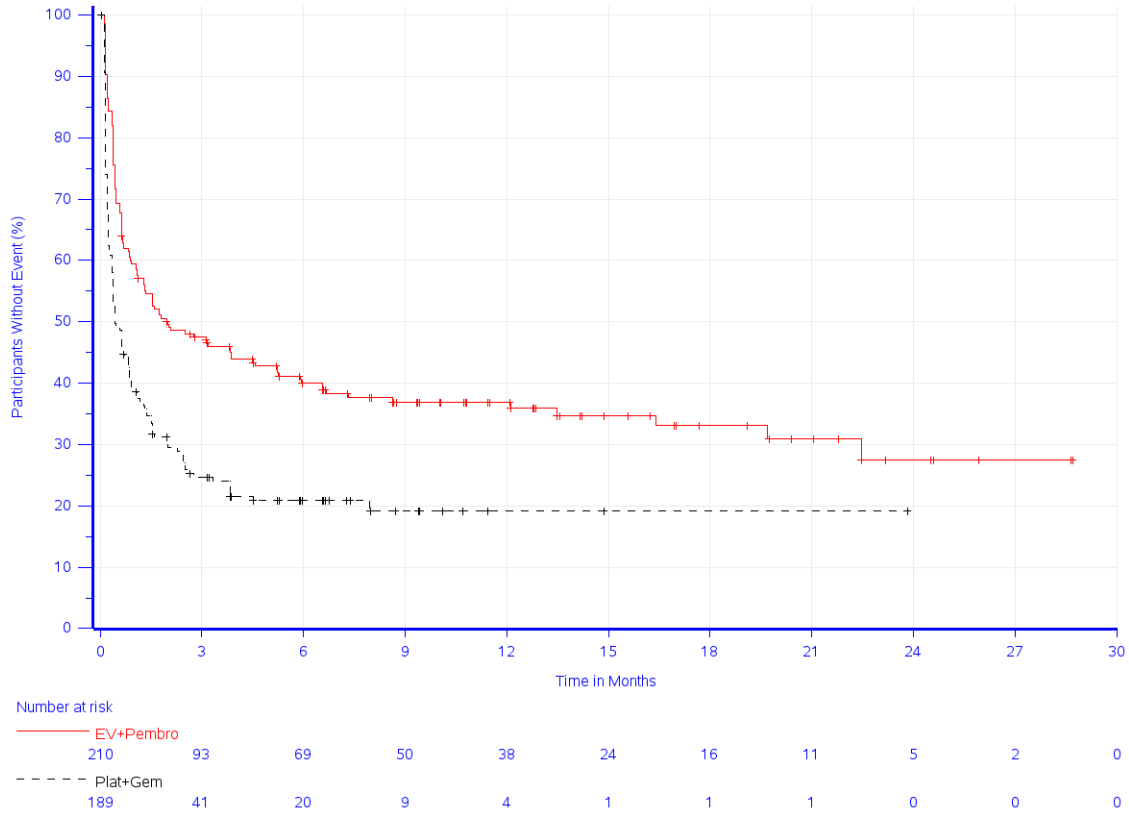
Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro		Plat+Gem		EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	Patient:innen mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis ^c N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Dyspnoe	210 134 (63,8)	2,4 [1,6; 4,6]	189 107 (56,6)	2,0 [1,7; 3,9]	1,00 [0,77; 1,29]	0,973
Schlaflosigkeit	210 125 (59,5)	2,3 [0,9; 4,5]	189 113 (59,8)	2,0 [0,9; 3,8]	0,85 [0,65; 1,09]	0,203
Appetitverlust	210 141 (67,1)	0,9 [0,6; 1,7]	189 130 (68,8)	0,6 [0,4; 0,9]	0,77 [0,61; 0,98]	0,037
Verstopfung	210 125 (59,5)	2,2 [1,5; 4,5]	189 133 (70,4)	0,7 [0,4; 1,3]	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,001
Diarrhoe	210 132 (62,9)	2,0 [1,3; 3,8]	189 96 (50,8)	3,1 [2,0; 10,1]	1,15 [0,88; 1,51]	0,290
EQ-5D (15 Punkte)						
VAS-Wert	210 138 (65,7)	2,5 [1,3; 5,2]	189 110 (58,2)	2,2 [1,6; 3,2]	0,99 [0,77; 1,28]	0,948
BPI-SF (2 Punkte)						
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	210 130 (61,9)	2,0 [1,3; 4,5]	189 113 (59,8)	1,8 [1,1; 3,2]	0,93 [0,72; 1,21]	0,601
Schmerzbeeinträchtigung	210 122 (58,1)	3,9 [2,0; 8,0]	189 97 (51,3)	4,5 [2,0; 7,3]	1,01 [0,77; 1,32]	0,959

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für EQ-5D VAS und als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 2 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für den BPI-SF
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,42; 0,69]; $p < 0,001$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,61; 0,98]; $p = 0,037$) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,45; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (Tabelle 4-48; Abbildung 11; Abbildung 12). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 2 Punkte lässt sich in beiden beobachteten Skalen des BPI-SF kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen (Tabelle 4-48).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-48).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Time to Deterioration for EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39

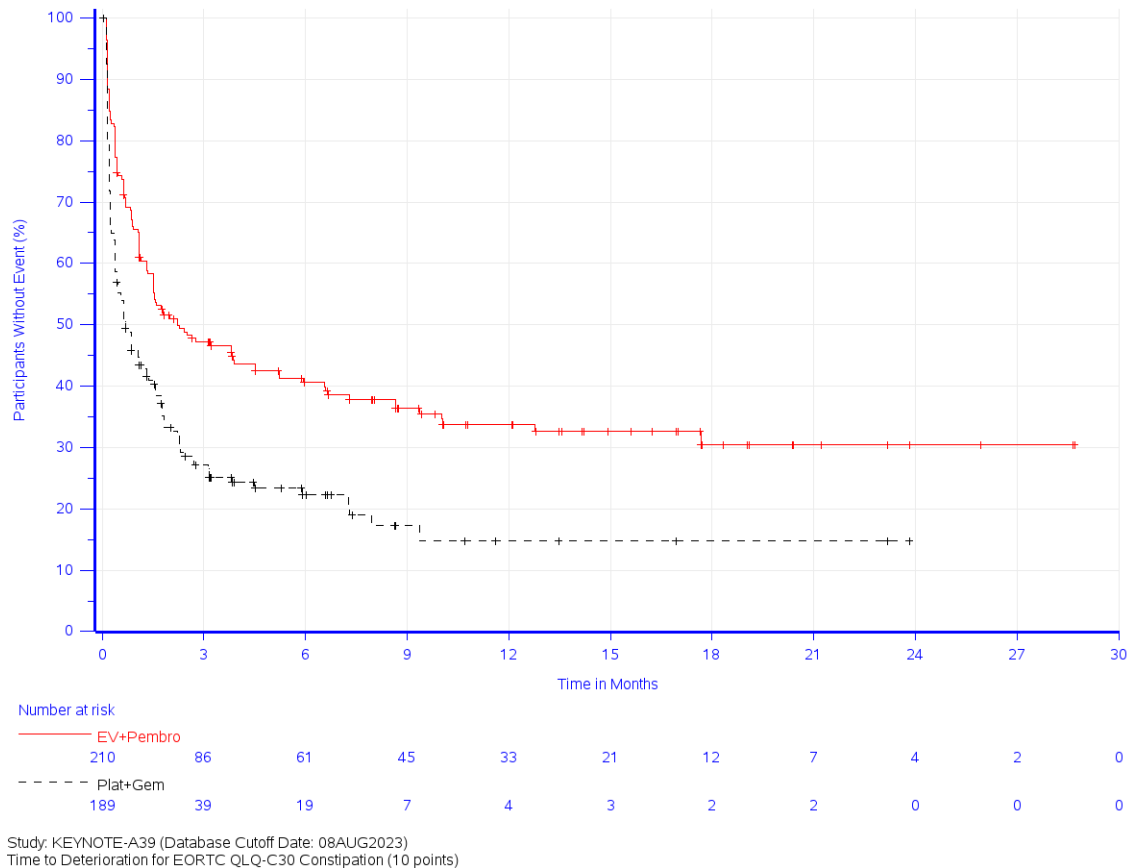


Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro		Plat+Gem		EV+Pembro vs. Plat+Gem			
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	166	130 (78,3)	0,6 [0,4; 0,8]	166	131 (78,9)	0,4 [0,4; 0,6]	0,84 [0,65; 1,07]	0,152
Übelkeit und Erbrechen	166	103 (62,0)	1,8 [1,1; 2,7]	166	117 (70,5)	0,9 [0,4; 1,5]	0,71 [0,54; 0,92]	0,011
Schmerzen	166	106 (63,9)	1,1 [0,7; 1,8]	166	117 (70,5)	0,9 [0,5; 1,3]	0,78 [0,60; 1,02]	0,069
Dyspnoe	166	101 (60,8)	2,0 [1,3; 2,7]	166	103 (62,0)	1,5 [1,1; 2,2]	0,87 [0,66; 1,15]	0,336
Schlaflosigkeit	166	101 (60,8)	1,5 [1,1; 2,2]	166	92 (55,4)	1,3 [0,9; 2,2]	0,96 [0,72; 1,28]	0,793
Appetitverlust	166	116 (69,9)	0,9 [0,7; 1,3]	166	110 (66,3)	1,1 [0,6; 1,5]	0,94 [0,72; 1,23]	0,664

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Verstopfung	166	93 (56,0)	2,2 [1,5; 3,1]	166	112 (67,5)	0,4 [0,4; 0,9]	0,51 [0,39; 0,68]	< 0,001
Diarrhoe	166	101 (60,8)	2,0 [1,3; 3,2]	166	77 (46,4)	4,5 [2,0; -]	1,37 [1,02; 1,85]	0,037
EQ-5D (15 Punkte)								
VAS-Wert	166	105 (63,3)	1,5 [1,0; 3,2]	166	110 (66,3)	1,3 [0,9; 2,0]	0,84 [0,64; 1,10]	0,202
BPI-SF (2 Punkte)								
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	166	85 (51,2)	3,2 [1,6; 10,7]	166	104 (62,7)	1,3 [0,7; 2,2]	0,67 [0,50; 0,89]	0,006
Schmerzbeeinträchtigung	166	78 (47,0)	9,4 [1,8; -]	166	96 (57,8)	1,8 [1,3; 3,2]	0,67 [0,49; 0,90]	0,009

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für EQ-5D VAS und als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 2 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für den BPI-SF
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; $p = 0,011$) und Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,39; 0,68]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (Tabelle 4-49; Abbildung 13; Abbildung 14). Bei der Symptomskala Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,02; 1,85]; $p = 0,037$) lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin beobachten (Abbildung 15). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 2 Punkte des BPI-SF lässt sich beim Stärksten Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,89]; $p = 0,006$) sowie bei der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,90]; $p = 0,009$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin feststellen (Tabelle 4-49; Abbildung 16; Abbildung 17).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-49).

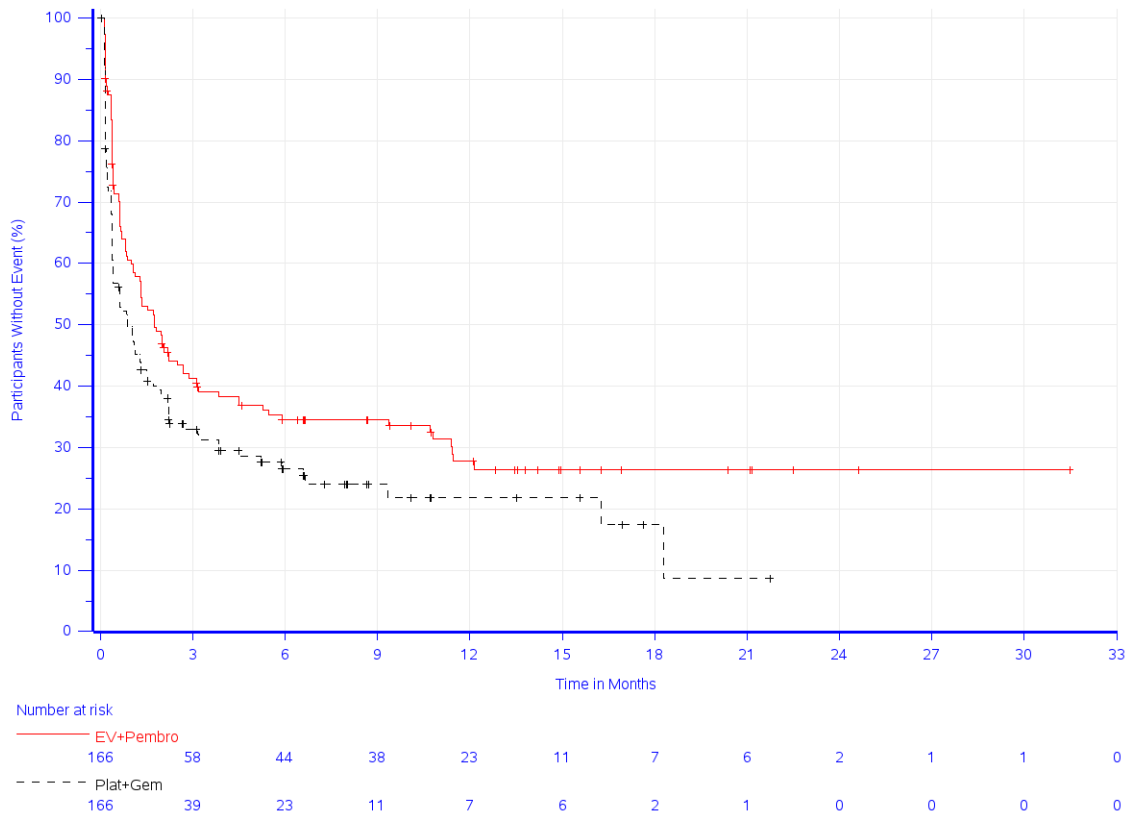


Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39

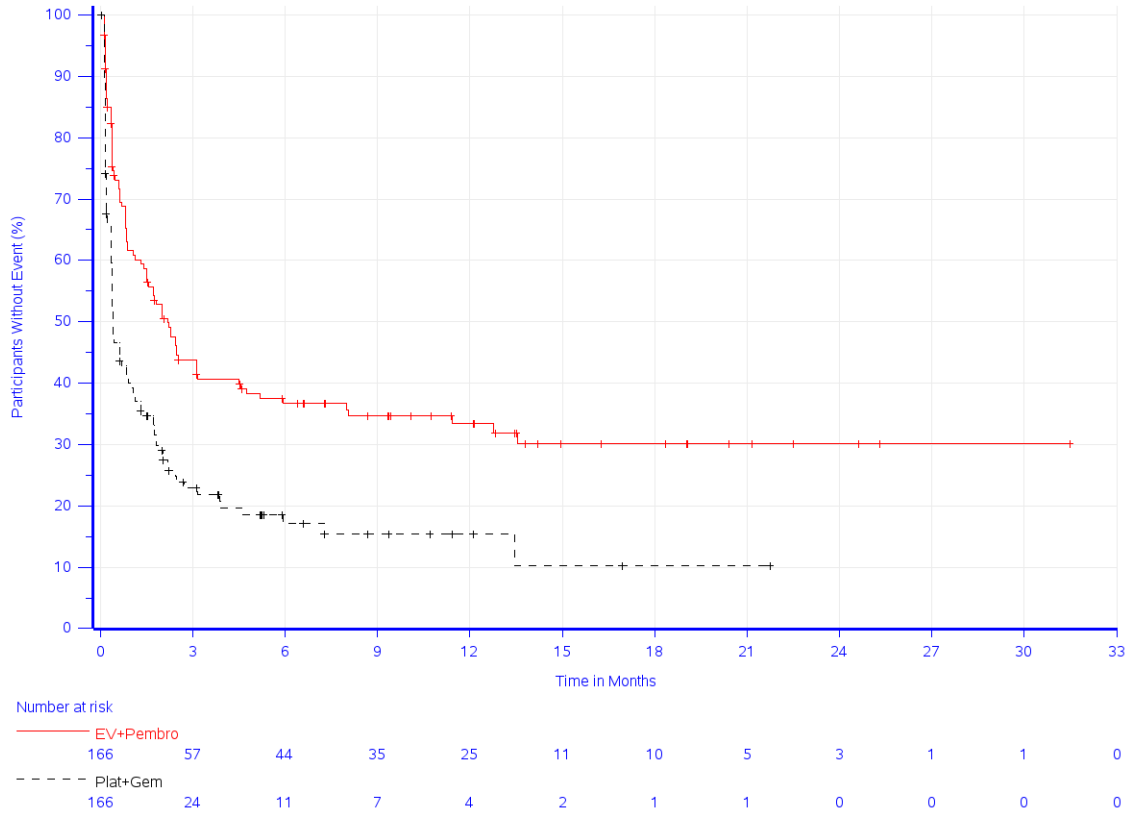
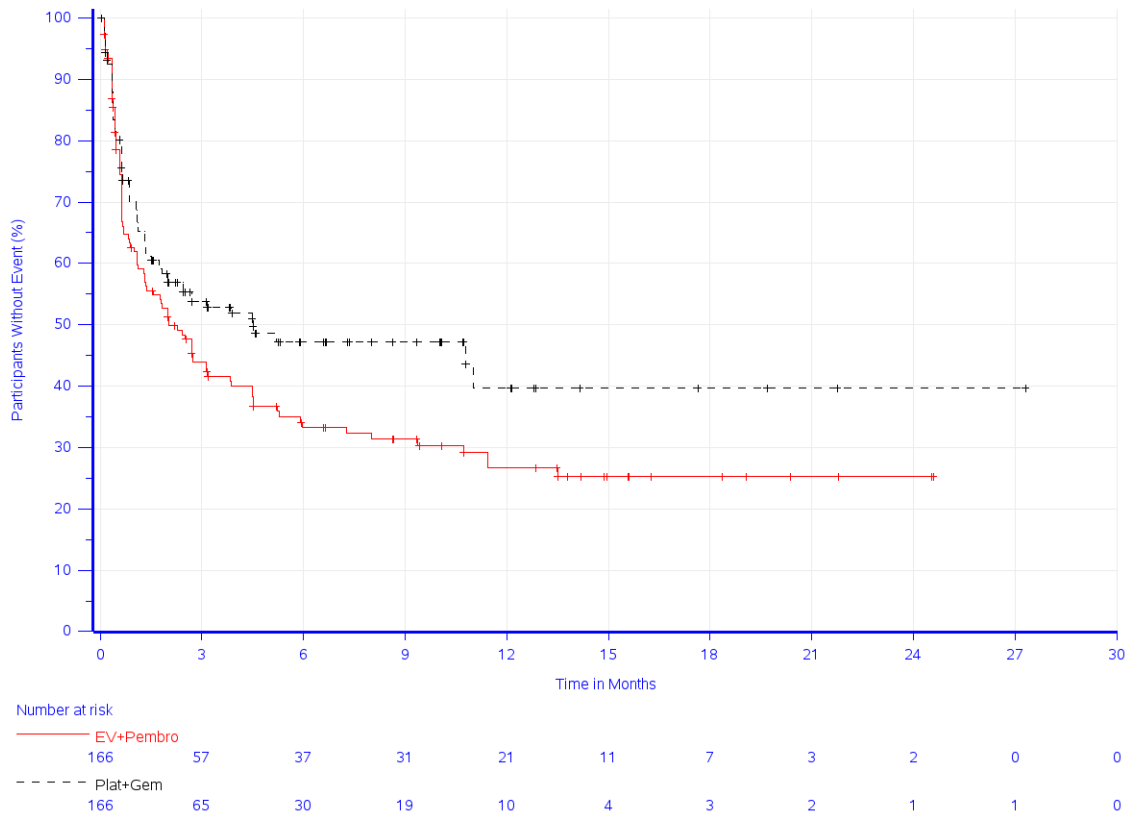
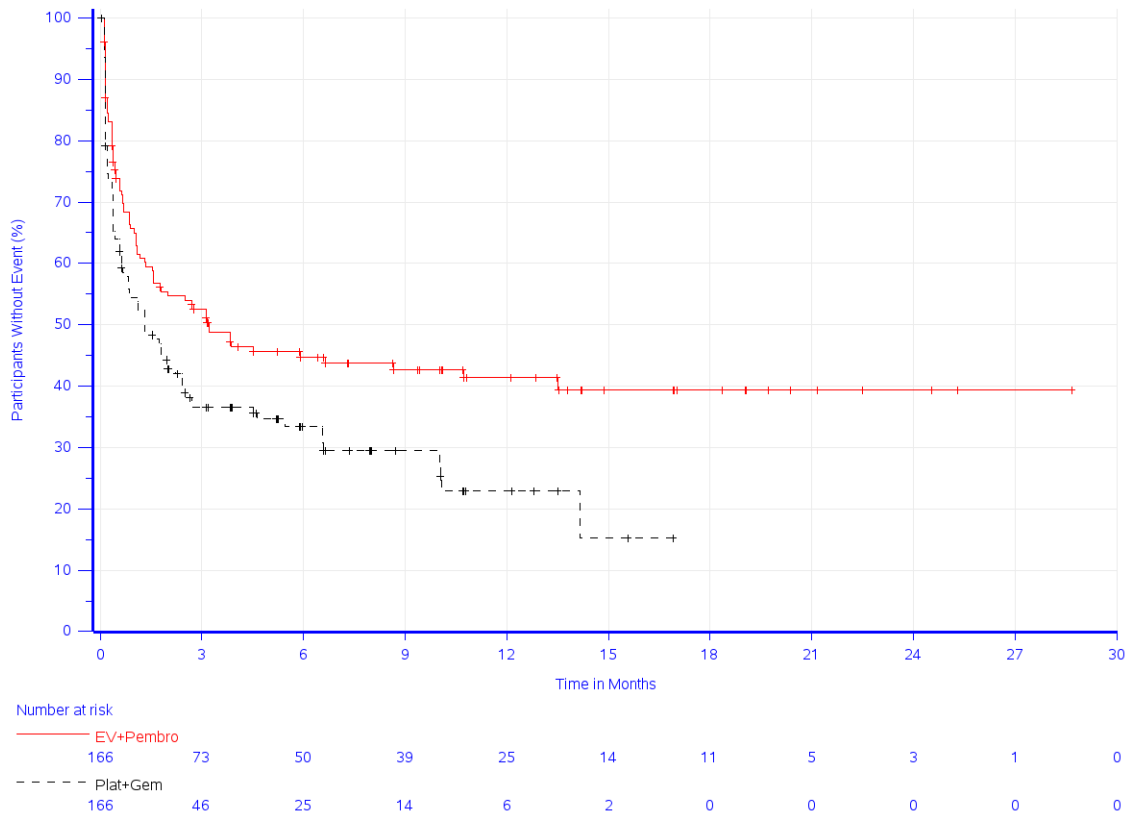


Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Time to Deterioration for EORTC QLQ-C30 Diarrhoea (10 points)

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Time to Deterioration for BPI-SF Pain at its Worst in Last 24 Hours (2 points)

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden des BPI-SF (2 Punkte) der Studie KEYNOTE A39

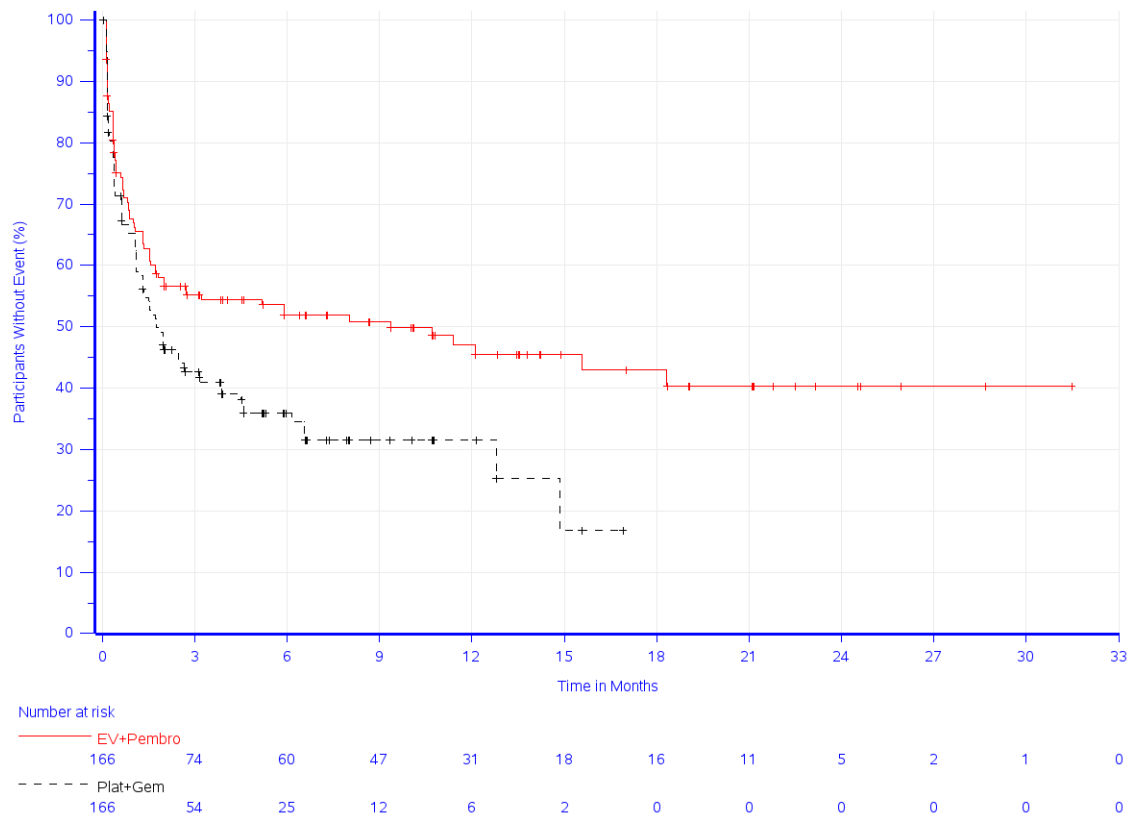


Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzbeeinträchtigung des BPI-SF (2 Punkte) der Studie KEYNOTE A39

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.4 Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Die <u>Objektive Ansprechrate</u> ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (BICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist für Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation eines kompletten oder partiellen Ansprechens. Die Bewertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (BICR) gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee (BICR). Es werden die Patient:innen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</p> <p>Für die Auswertungen wird der 1. Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte 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
KEYNOTE A39						
Objektive Ansprechrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Bei der Studie KEYNOTE A39 waren die Patient:innen unverblindet, das Prüfpersonal für die Endpunkte Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens war jedoch verblindet (BICR). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

Objektive Ansprechrates

Subpopulation Cisplatin geeignet

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro		Plat+Gem		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Differenz in % ^e [95 %-KI]
Objektive Ansprechrates ^f	240	169 (70,4)	242	125 (51,7)	1,36 [1,18; 1,58]	< 0,001	18,72 [10,05; 27,12]

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet
c: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums beträgt, das durch die Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung definiert ist
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Miattinen und Nurminen Methode stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 70,4 % und im Kontrollarm bei 51,7 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 18,72 (adjustierte Differenz: [95 %-KI]: 18,72 [10,05; 27,12], das Relative Risiko 1,36 (RR [95 %-KI]: 1,36 [1,18; 1,58]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-52).

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro		Plat+Gem		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Differenz in % ^e [95 %-KI]
Objektive Ansprechrates ^f	202	128 (63,4)	202	71 (35,1)	1,80 [1,46; 2,23]	< 0,001	28,21 [18,66; 37,24]

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle des Stratums beträgt, das durch die Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung definiert ist
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
e: Miattinen und Nurminen Methode stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 63,4 % und im Kontrollarm bei 35,1 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 28,21 (adjustierte Differenz: [95 %-KI]: 28,21 [18,66; 37,24], das Relative Risiko 1,80 (RR [95 %-KI]: 1,80 [1,46; 2,23]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-53).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Subpopulation Cisplatin geeignet

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (08. August 2023) wurde die mediane Dauer des Ansprechens im Interventionsarm nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug sie 8,34 Monate. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in beiden Studienarmen 2,10 Monate. Während im Interventionsarm 77 Patient:innen (32,1 %) ein komplettes und 92 Patient:innen (38,3 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 36 Patient:innen (14,9 %) mit komplettem und 89 Patient:innen (36,8 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate war mit 72 Patient:innen (66,9 %) im Interventionsarm höher als mit 29 Patient:innen (41,2 %) im Kontrollarm. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Zeit zum Ansprechen sowie über die Dauer des Ansprechens sind in Anhang 4-G zu finden.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (08. August 2023) wurde die mediane Dauer des Ansprechens im Interventionsarm nicht erreicht. Im Kontrollarm betrug sie 6,44 Monate. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in beiden Studienarmen 2,10 Monate. Während im Interventionsarm 51 Patient:innen (25,2 %) ein komplettes und 77 Patient:innen (38,1 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 19 Patient:innen (9,4 %) mit komplettem und 52 Patient:innen (25,7 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate war mit 53 Patient:innen (68,1 %) im Interventionsarm höher als mit 10 Patient:innen (25,7 %) im Kontrollarm. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Zeit zum Ansprechen sowie über die Dauer des Ansprechens sind in Anhang 4-G zu finden.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des eEORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (74) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (23).</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Von einer ersten klinisch relevanten Verschlechterung wird ausgegangen, wenn sich die Patient:innen von Studienbeginn bis zu einer nachfolgenden PRO-Erhebung um 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 verschlechtern.</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensuriert. Patient:innen, die vor einer klinisch relevanten Verschlechterung eine onkologische Folgetherapie beginnen, werden zur letzten PRO-Erhebung vor Start der Folgetherapie zensuriert. Bei Versterben werden Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensuriert. Patient:innen mit so niedrigen Baselinewerten, dass eine Verschlechterung nicht möglich ist, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensuriert.</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine Auswertung über den Studienverlauf des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, wöchentlich bis einschließlich Woche 12 und anschließend alle 3 Wochen bis Studienende erhoben. Die Auswertung über den Studienverlauf befindet sich ergänzend im Anhang 4-G.</p> <p>Für die Auswertungen wird der 1. Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>(e)EORTC QLQ-C30: (Electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A39						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch unverblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der

Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der KEYNOTE A39 liegen die Rücklaufquoten in der Subpopulation Cisplatin geeignet bei dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 zu Baseline bei über 85 % im Interventionsarm und bei über 77 % im Kontrollarm. In der Subpopulation Cisplatin ungeeignet liegen die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zu Baseline bei über 79 % im Interventionsarm und bei über 81 % im Kontrollarm.

Follow-up Verluste

In der Subpopulation Cisplatin geeignet bleiben die Rücklaufquoten im Interventionsarm bis Woche 20 und im Kontrollarm bis Woche 9 überwiegend auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich über den Verlauf der Studie konsistent höhere Rücklaufquoten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm. In der Subpopulation Cisplatin ungeeignet bleiben die Rücklaufquoten sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bis Woche 9 überwiegend auf einem hohen Niveau. Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich, dass die Rücklaufquoten im Interventionsarm langsamer absinken als im Kontrollarm. Die Unterschiede der Rücklaufquoten zwischen der Interventionsarme und der Kontrollarme können durch die ca. doppelt so lange mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm begründet werden (bei Cisplatin geeigneten Patient:innen im Interventionsarm 70,9 % und im Kontrollarm 53 %, bei Cisplatin ungeeigneten Patient:innen im Kontrollarm 63,9 % und im Kontrollarm 34,9 %). Ebenfalls könnten die deutlich höheren Ansprechraten in den Interventionsarmen im Vergleich zu den Kontrollarmen und auch die höheren Ansprechraten in beiden Armen der Subpopulation Cisplatin geeignet im Vergleich zu den jeweiligen Armen in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet einen Einfluss auf die Rücklaufquoten ausüben.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

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

Subpopulation Cisplatin geeignet

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	210	158 (75,2)	0,7 [0,6; 1,3]	189	132 (69,8)	0,9 [0,6; 1,1]	0,93 [0,73; 1,17]	0,519
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	210	165 (78,6)	1,1 [0,6; 1,6]	189	136 (72,0)	0,9 [0,6; 1,1]	0,91 [0,72; 1,14]	0,407
Rollenfunktion	210	164 (78,1)	0,6 [0,4; 0,8]	189	140 (74,1)	0,4 [0,4; 0,9]	0,90 [0,71; 1,13]	0,343
Soziale Funktion	210	161 (76,7)	0,7 [0,5; 1,1]	189	129 (68,3)	0,9 [0,6; 1,1]	1,08 [0,85; 1,36]	0,526
Emotionale Funktion	210	120 (57,1)	3,2 [2,0; 10,1]	189	93 (49,2)	3,8 [2,0; -]	1,05 [0,80; 1,37]	0,751
Kognitive Funktion	210	143 (68,1)	1,8 [1,1; 2,3]	189	130 (68,8)	0,9 [0,6; 1,5]	0,82 [0,64; 1,04]	0,098

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindesten 10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab (Tabelle 4-56).

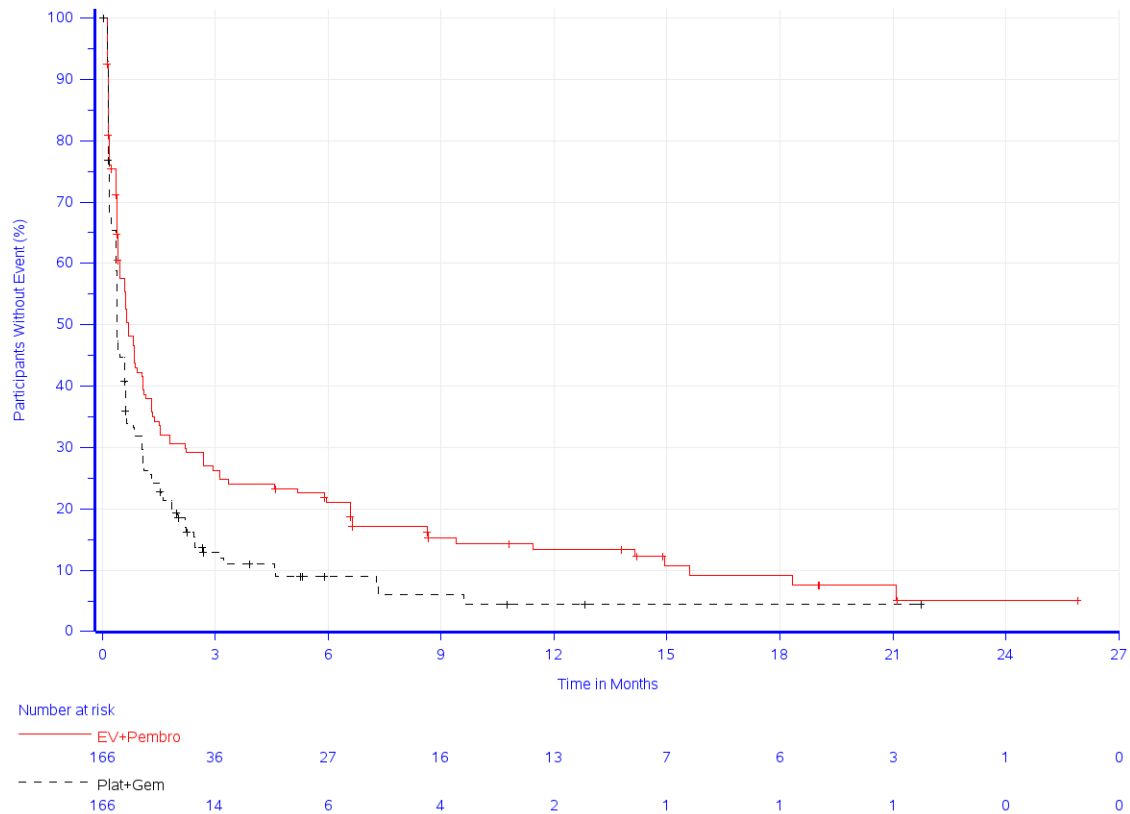
Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	117 (70,5)	1,1 [0,6; 1,6]	166	113 (68,1)	0,9 [0,6; 1,3]	166	0,97 [0,74; 1,26]	0,803
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Körperliche Funktion	121 (72,9)	1,1 [0,7; 1,6]	166	124 (74,7)	0,7 [0,4; 1,1]	166	0,78 [0,61; 1,01]	0,062
Rollenfunktion	125 (75,3)	0,7 [0,5; 1,1]	166	136 (81,9)	0,4 [0,4; 0,6]	166	0,69 [0,54; 0,89]	0,004
Soziale Funktion	118 (71,1)	0,9 [0,6; 1,3]	166	111 (66,9)	0,9 [0,4; 1,1]	166	0,98 [0,75; 1,28]	0,877
Emotionale Funktion	90 (54,2)	4,5 [2,1; 9,4]	166	94 (56,6)	2,0 [1,1; 3,2]	166	0,77 [0,58; 1,04]	0,088
Kognitive Funktion	112 (67,5)	1,5 [1,1; 1,8]	166	114 (68,7)	0,9 [0,6; 1,5]	166	0,83 [0,64; 1,08]	0,173

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 in der Funktionsskala Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,54; 0,89]; p=0,004) (Tabelle 4-57; Abbildung 18). Alle anderen Funktionsskalen und der globale Gesundheitsstatus zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Time to Deterioration for EORTC QLQ-C30 Role Functioning (10 points)

Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der 1. Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26) kodiert. Die MedDRA Begriffe, ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A39						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A39 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

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

Subpopulation Cisplatin geeignet: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

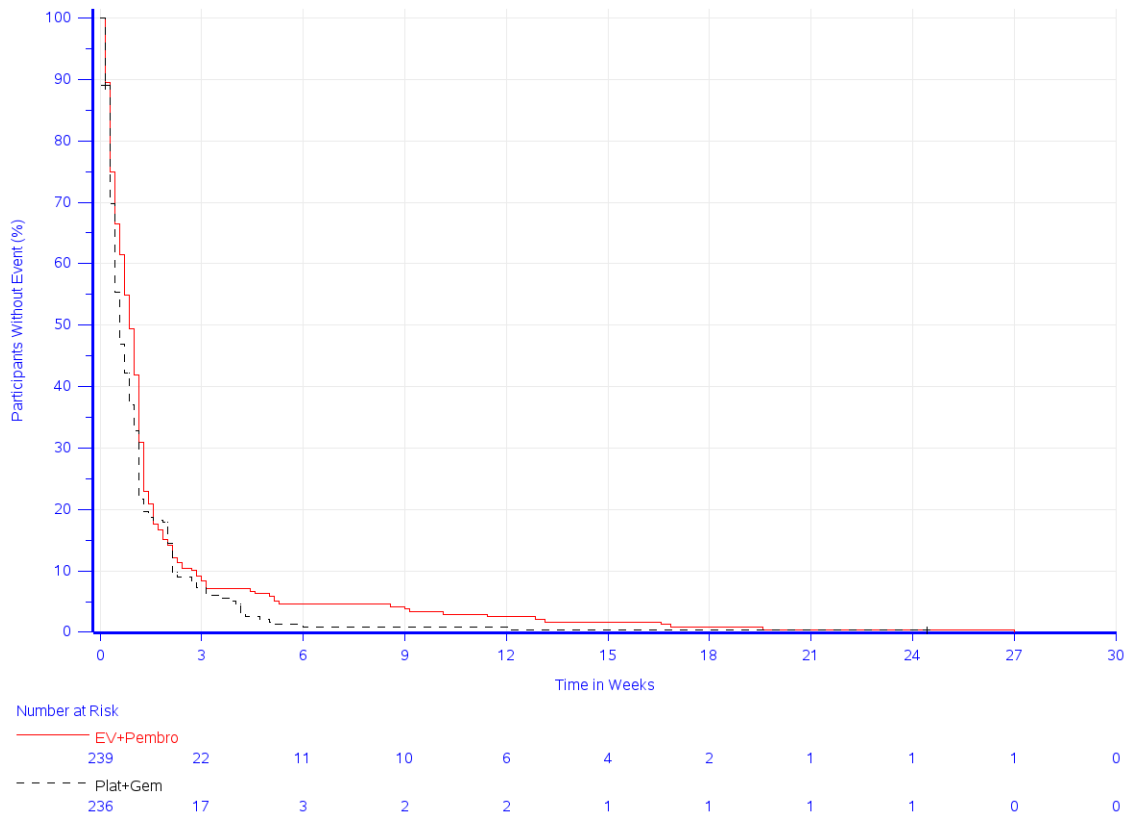
Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	239	239 (100,0)	0,86 [0,71; 1,00]	236	234 (99,2)	0,57 [0,43; 0,71]	0,82 [0,68; 0,98]	0,033
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	239	107 (44,8)	Nicht erreicht [41,71; -]	236	83 (35,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,69; 1,26]	0,639
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	239	164 (68,6)	18,14 [12,86; 26,71]	236	175 (74,2)	6,14 [4,29; 8,00]	0,51 [0,41; 0,65]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	239	92 (38,5)	83,86 [52,00; -]	236	58 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,65; 1,34]	0,725

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 0,9 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 0,6 Wochen (Tabelle 4-60; Abbildung 19).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event

Abbildung 19: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE A39

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,69; 1,26]; $p = 0,639$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-60; Abbildung 20).

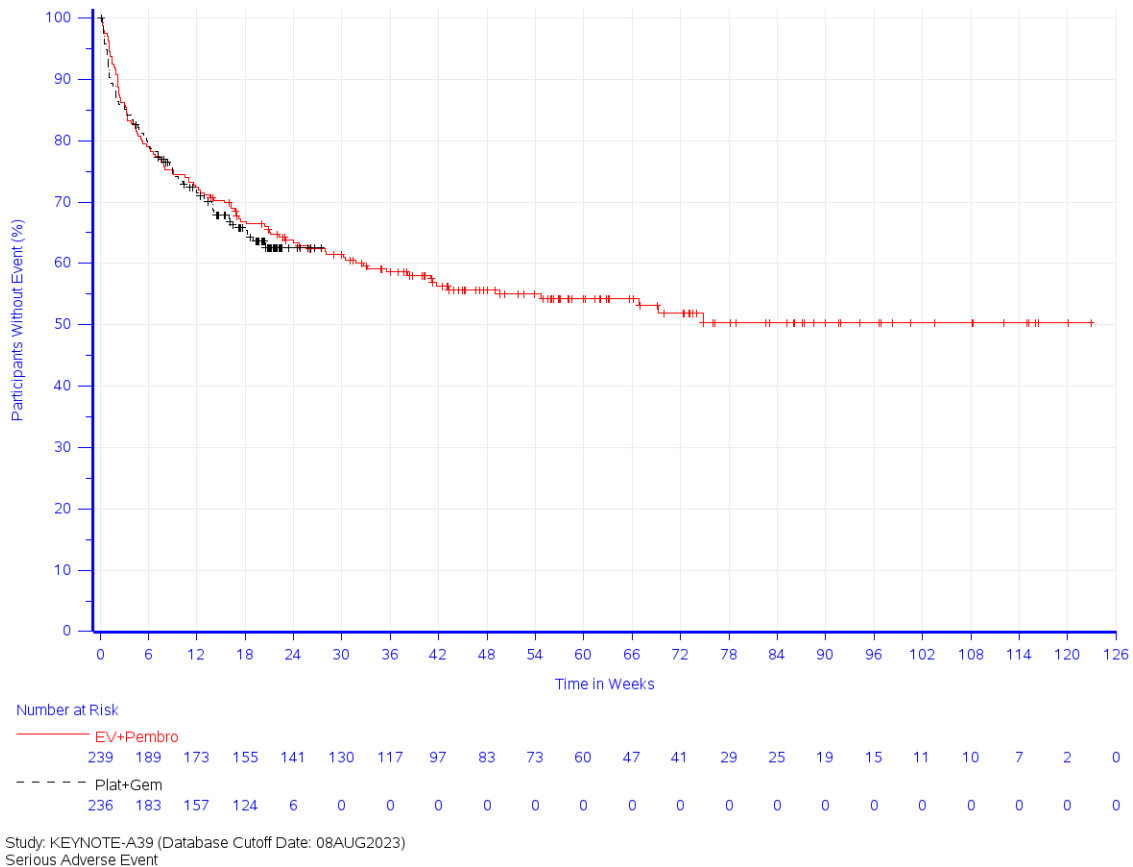


Abbildung 20: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE A39

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,41; 0,65]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 18,1 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 6,1 Wochen (Tabelle 4-60; Abbildung 21).

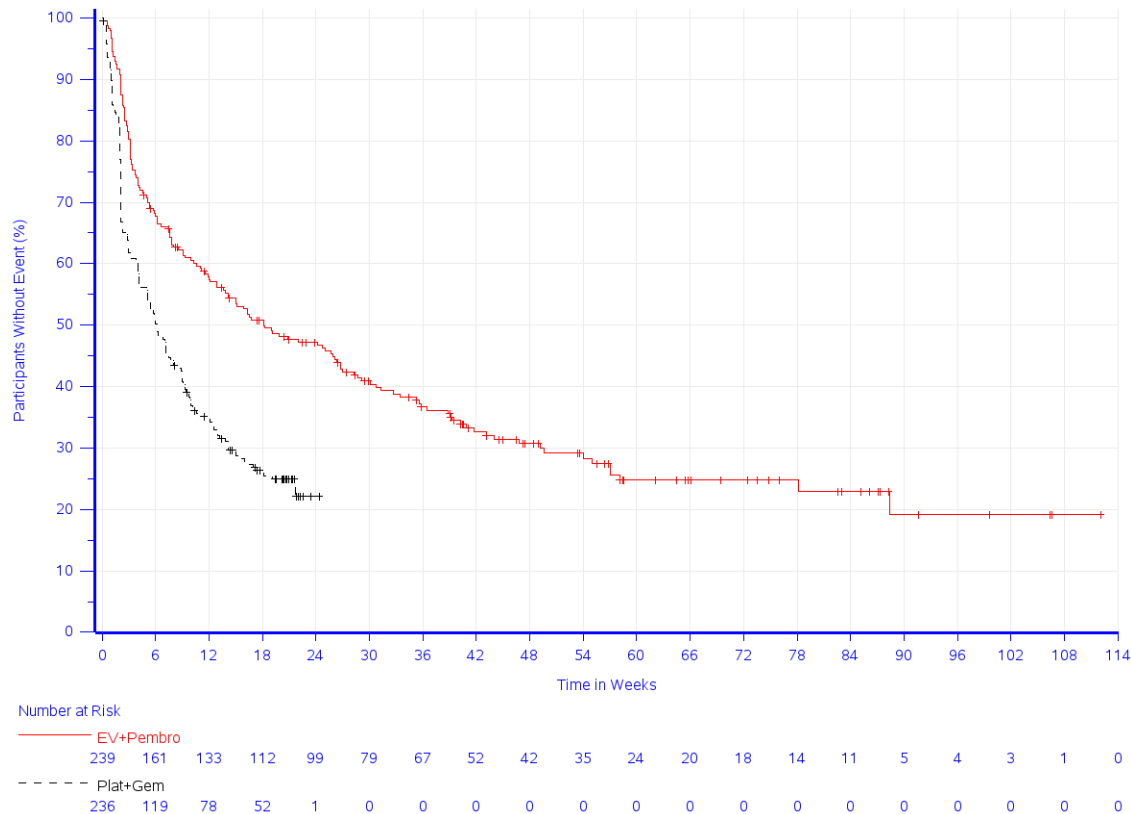
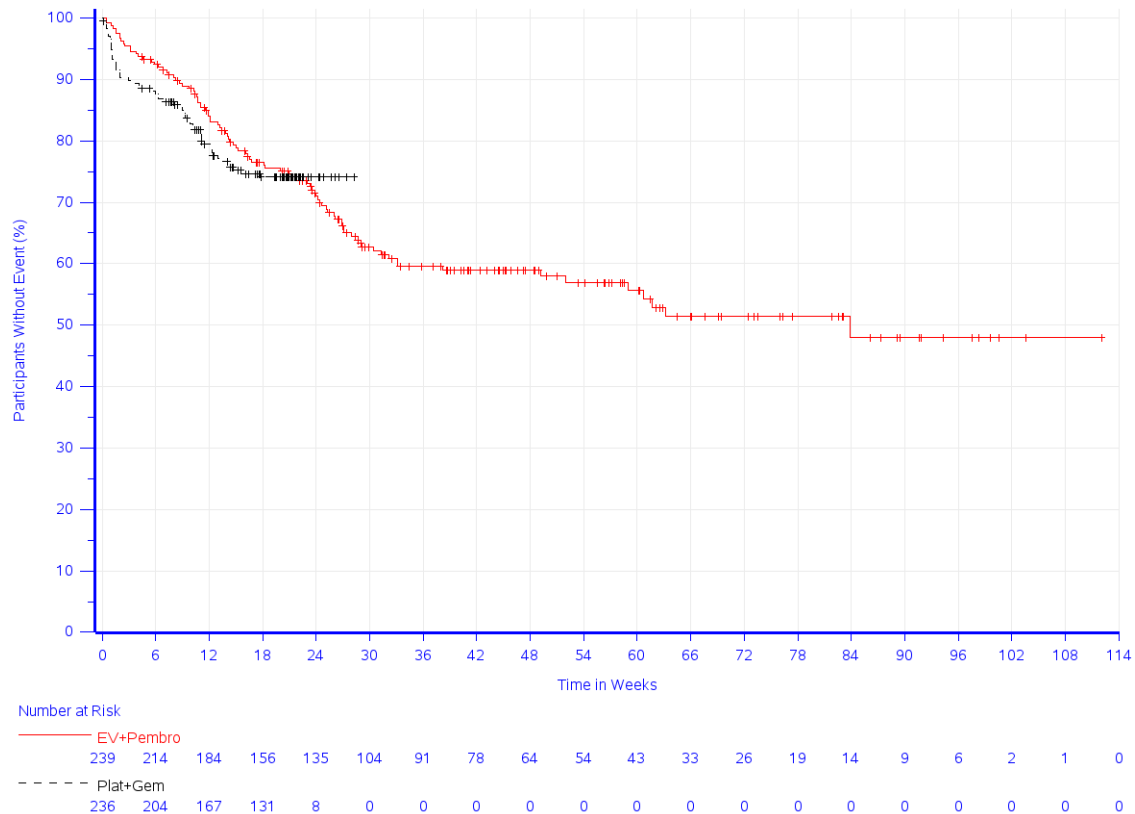


Abbildung 21: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,65; 1,34]; $p = 0,725$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 88,9 Wochen und wurde nicht erreicht bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben (Tabelle 4-60; Abbildung 22).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event Leading to Treatment Discontinuation

Abbildung 22: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE A39

Subpopulation Cisplatin ungeeignet: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient: innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient: innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Unerwünschte Ereignisse	201	200 (99,5)	1,14 [0,86; 1,14]	197	193 (98,0)	1,00 [0,57; 1,00]	0,817 [0,669; 0,997]	0,046
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	201	113 (56,2)	33,00 [20,86; 57,14]	197	86 (43,7)	23,29 [18,29; -]	0,908 [0,673; 1,224]	0,525
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	201	157 (78,1)	11,14 [8,57; 17,29]	197	166 (84,3)	3,14 [2,14; 4,00]	0,459 [0,362; 0,582]	< 0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	201	83 (41,3)	88,43 [42,86; -]	197	35 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,766 [1,171; 2,662]	0,007

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 % KI]: 0,82 [0,67; 0,99], $p = 0,046$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 1,1 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 1,0 Wochen (Tabelle 4-61; Abbildung 23).

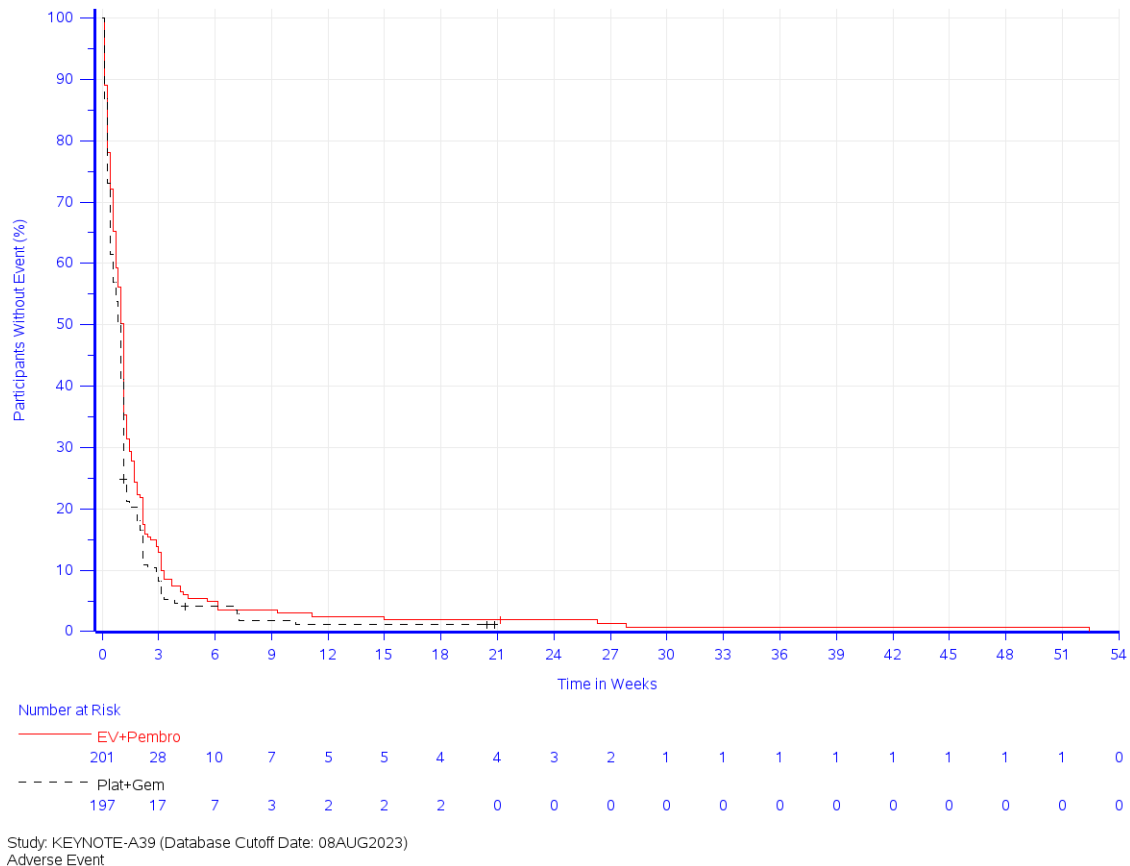


Abbildung 23: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE A39

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,67; 1,22]; $p = 0,525$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 33,0 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 23,3 Wochen (Tabelle 4-61; Abbildung 24).

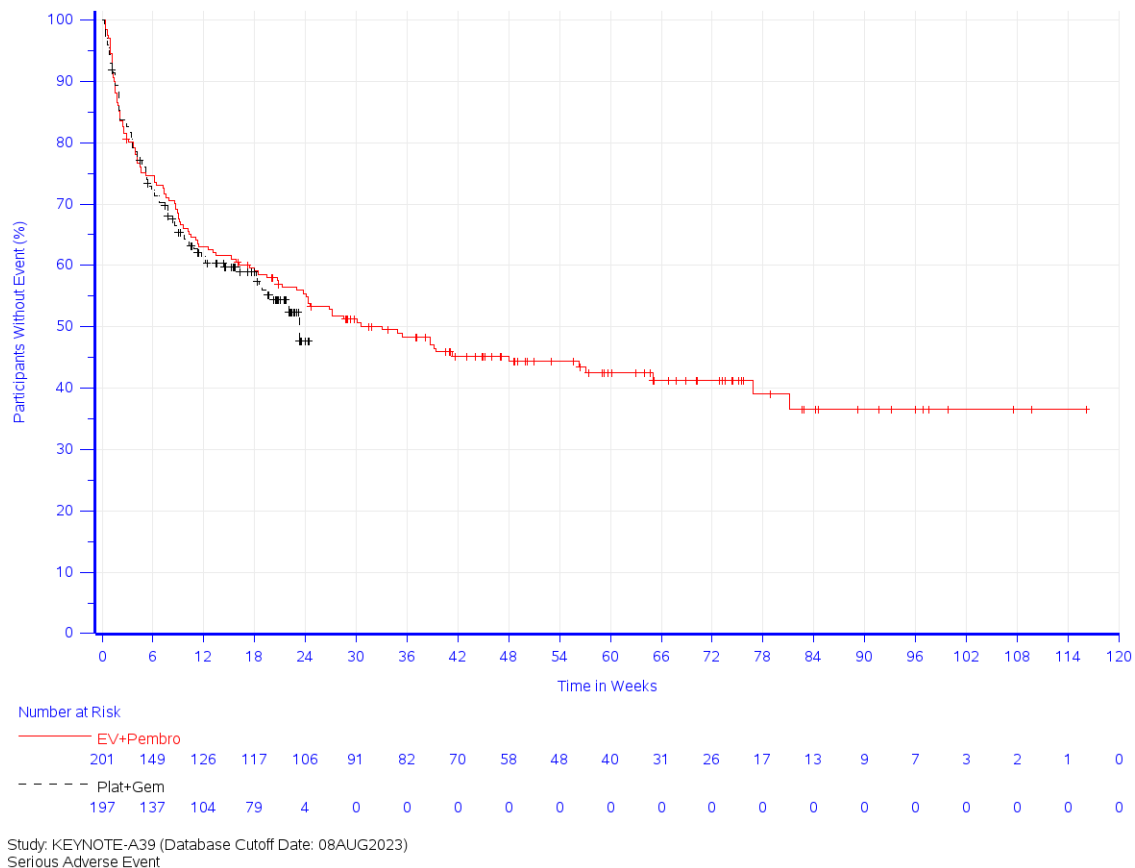


Abbildung 24: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE A39

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,36; 0,58]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 11,1 Wochen und bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben, bei 3,1 Wochen (Tabelle 4-61; Abbildung 25).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5)

Abbildung 25: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 1,77 [1,17; 2,66]; $p = 0,007$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin behandelt wurden, bei 88,4 Wochen und wurde nicht erreicht bei Patient:innen, die Chemotherapie ± Avelumab erhalten haben (Tabelle 4-61; Abbildung 26).

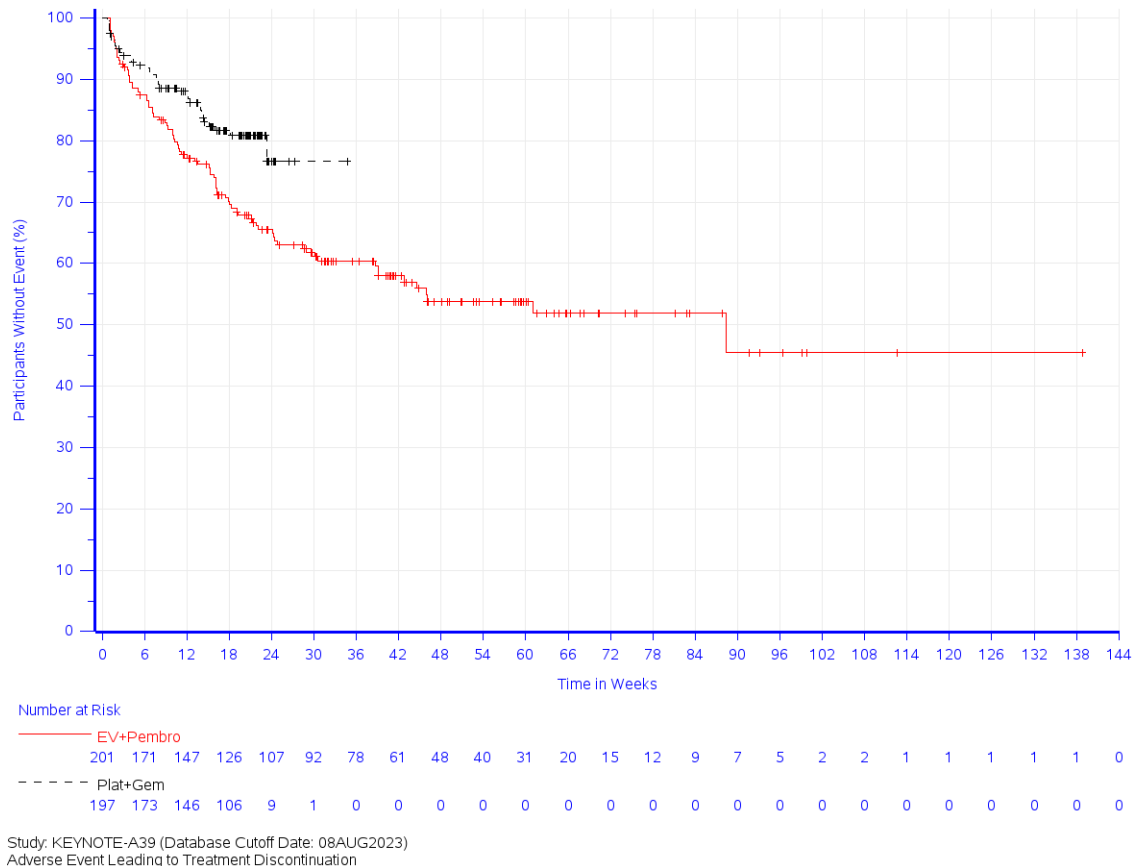


Abbildung 26: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE A39

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-58 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-6 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der 1. Datenschnitt (08. August 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>	

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A39						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A39 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (gegliedert nach SOC und PT), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) und Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung der Endpunkte im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-6 beschriebenen Vorgehen.

Subpopulation Cisplatin geeignet

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (28,9)	Nicht erreicht [-; -]	170 (72,0)	5,1 [4,1; 7,0]	0,19 [0,14; 0,25]	< 0,001	< 0,001
Anämie	41 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	132 (55,9)	12,3 [10,0; 15,3]	0,17 [0,12; 0,25]	< 0,001	< 0,001
Leukopenie	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	26 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,21 [0,09; 0,52]	< 0,001	0,003
Neutropenie	21 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	86 (36,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,10; 0,28]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytopenie	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	57 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,03; 0,18]	< 0,001	< 0,001
Herzerkrankungen	22 (9,2)	Nicht erreicht [110,7; -]	20 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,39; 1,46]	0,405	0,541
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	33 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,07; 0,40]	< 0,001	< 0,001
Tinnitus	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	27 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,11 [0,04; 0,34]	< 0,001	< 0,001
Endokrine Erkrankungen	34 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	12,38 [2,94; 52,19]	< 0,001	0,002
Hypothyreose	23 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	16,78 [2,24; 125,78]	0,006	0,014
Augenerkrankungen	88 (36,8)	85,6 [55,3; -]	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	5,30 [2,98; 9,41]	< 0,001	< 0,001
Katarakt	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,77 [0,29; 26,65]	0,378	0,504
Trockenes Auge	29 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,42 [2,23; 24,74]	0,001	0,004
Traenensekretion verstaerkt	25 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	16,28 [2,16; 122,48]	0,007	0,016
Sehen verschwommen	16 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,84 [0,92; 8,77]	0,070	0,113

Studie: KEYNOTE A39 ^a		EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	179 (74,9)	4,9 [3,1; 8,4]	184 (78,0)	2,1 [1,1; 3,3]	0,65 [0,52; 0,80]	< 0,001	< 0,001	
Abdominalschmerz	27 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	21 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,55; 1,81]	0,987	> 0,999	
Schmerzen Oberbauch	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,53; 3,64]	0,510	0,616	
Verstopfung	67 (28,0)	Nicht erreicht [108,0; -]	76 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,39; 0,79]	0,001	0,004	
Diarrhoe	89 (37,2)	Nicht erreicht [71,1; -]	40 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [1,29; 2,79]	0,001	0,004	
Mundtrockenheit	24 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,11 [1,24; 7,78]	0,015	0,033	
Dyspepsie	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,47; 2,39]	0,899	0,949	
Gastroesophageale Refluxerkrankung	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,44; 2,65]	0,871	0,932	
Haemorrhoiden	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,36; 10,65]	0,441	0,549	
Übelkeit	61 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	120 (50,8)	13,3 [9,1; -]	0,35 [0,26; 0,49]	< 0,001	< 0,001	
Stomatitis	27 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,62; 2,32]	0,579	0,676	
Erbrechen	24 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	42 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,26; 0,75]	0,003	0,007	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	159 (66,5)	11,3 [5,1; 22,9]	167 (70,8)	4,4 [3,4; 6,7]	0,68 [0,54; 0,86]	< 0,001	0,003	
Asthenie	43 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	45 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,44; 1,08]	0,107	0,159	
Erschöpfung	79 (33,1)	Nicht erreicht [83,9; -]	101 (42,8)	Nicht erreicht [15,3; -]	0,52 [0,38; 0,72]	< 0,001	< 0,001	
Peripheres Ödem	29 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	22 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,55; 1,78]	0,963	0,989	
Fieber	41 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	32 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,58; 1,57]	0,857	0,931	
Leber- Gallenerkrankungen und	32 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,45 [1,57; 7,58]	0,002	0,005	
Hypertransaminoasaemie	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [0,59; 5,30]	0,304	n.s.	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	145 (60,7)	21,6 [16,1; 27,3]	85 (36,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,03; 1,81]	0,028	0,054	
COVID-19	43 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [0,85; 3,47]	0,130	0,190	
Konjunktivitis	18 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,003	
Pneumonie	12 (5,0)	116,1 [-; -]	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,43; 5,17]	0,533	0,632	
Infektion der oberen Atemwege	11 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,78 [0,70; 47,88]	0,104	0,158	

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Harnwegsinfekt	43 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	44 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,46; 1,12]	0,144	0,203
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,63; 2,33]	0,571	0,666
Sturz	11 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,39; 6,82]	0,496	n.s.
Untersuchungen	134 (56,1)	22,6 [15,9; 38,9]	107 (45,3)	Nicht erreicht [16,3; -]	0,96 [0,74; 1,25]	0,755	0,835
Alaninaminotransferase erhoeht	49 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	13 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,28 [1,76; 6,11]	< 0,001	< 0,001
Aspartataminotransferase erhoeht	47 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,21 [2,11; 8,39]	< 0,001	< 0,001
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,43; 2,88]	0,815	0,898
Kreatinin im Blut erhoeht	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	27 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,13; 0,61]	0,001	0,005
Lipase erhoeht	17 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,004
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	32 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,07; 0,40]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	30 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	> 0,999	> 0,999
Gewicht erniedrigt	73 (30,5)	Nicht erreicht [98,0; -]	23 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,71 [1,68; 4,37]	< 0,001	< 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,01; 0,52]	0,009	0,021
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	132 (55,2)	27,7 [15,1; 43,7]	109 (46,2)	Nicht erreicht [12,1; -]	0,98 [0,75; 1,28]	0,895	0,895
Appetit vermindert	72 (30,1)	Nicht erreicht [101,0; -]	59 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,69; 1,41]	0,942	0,981
Hyperglykaemie	44 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	6,45 [2,72; 15,27]	< 0,001	< 0,001
Hypokaliämie	16 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,41; 1,72]	0,628	0,724
Hypomagnesaemie	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	20 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,17; 0,86]	0,021	0,042
Hyponatriaemie	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	19 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,24; 1,10]	0,086	0,136
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	108 (45,2)	53,4 [31,7; -]	68 (28,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,87; 1,65]	0,259	0,388
Arthralgie	36 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,40 [1,19; 4,85]	0,015	n.s.
Rueckenschmerzen	37 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	21 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,71; 2,22]	0,429	n.s.
Muskelschwäche	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,44; 5,19]	0,507	n.s.

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Myalgie	17 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,75; 4,66]	0,176	n.s.
Schmerz in einer Extremität	21 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	15 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,32; 1,50]	0,349	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,30; 2,50]	0,795	0,835
Erkrankungen des Nervensystems	186 (77,8)	11,3 [9,1; 14,4]	96 (40,7)	Nicht erreicht [18,0; -]	1,82 [1,41; 2,35]	< 0,001	< 0,001
Schwindel	24 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	26 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,41; 1,32]	0,299	0,414
Dysgeusie	47 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	28 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,89; 2,31]	0,142	0,203
Kopfschmerzen	19 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,44; 1,80]	0,747	0,847
Hypoaesthesie	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	7,38 [0,92; 59,12]	0,060	0,101
Paraesthesie	24 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,68 [1,06; 6,80]	0,038	0,068
Periphere motorische Neuropathie	11 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,46 [0,26; 23,16]	0,433	0,548
Periphere sensomotorische Neuropathie	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,93 [0,72; 49,13]	0,099	0,153
Periphere sensorische Neuropathie	126 (52,7)	27,7 [23,1; 35,1]	34 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,82 [1,90; 4,19]	< 0,001	< 0,001
Geschmacksstörung	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,00 [1,10; 22,84]	0,038	0,068
Psychiatrische Erkrankungen	39 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	24 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,73; 2,11]	0,435	0,541
Angst	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,50; 7,86]	0,326	n.s.
Schlaflosigkeit	22 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,66; 2,62]	0,440	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	74 (31,0)	Nicht erreicht [96,3; -]	76 (32,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,49; 0,98]	0,038	0,067
Akute Nierenverletzung	11 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	25 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,27 [0,12; 0,62]	0,002	0,005
Dysurie	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,22; 1,89]	0,419	0,539
Haematurie	31 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	20 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,60; 1,98]	0,788	0,880
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,54; 4,09]	0,438	0,541
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	100 (41,8)	75,1 [38,0; -]	83 (35,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,62; 1,14]	0,257	0,388

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Husten	26 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,67; 2,79]	0,389	0,510
Dysphonie	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,86 [0,56; 6,17]	0,308	0,419
Dyspnoe	29 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	24 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,45; 1,48]	0,505	0,616
Nasenbluten	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,09; 0,64]	0,004	0,011
Schluckauf	7 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	22 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,09; 0,59]	0,002	0,005
Pneumonitis	17 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	10,29 [1,33; 79,35]	0,025	0,049
Lungenembolie	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	15 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,15; 0,97]	0,043	0,075
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	204 (85,4)	2,1 [1,9; 2,7]	61 (25,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,88 [4,39; 7,87]	< 0,001	< 0,001
Alopezie	91 (38,1)	Nicht erreicht [-; -]	22 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,41 [2,76; 7,04]	< 0,001	< 0,001
Blase	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,044	0,075
Dermatitis	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,003	0,007
Dermatitis bulloes	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	0,005
Trockene Haut	39 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	8,37 [2,97; 23,63]	< 0,001	< 0,001
Ekzem	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,42 [1,20; 24,46]	0,028	0,053
Erythem	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,32 [0,91; 12,06]	0,068	0,113
Juckreiz	105 (43,9)	Nicht erreicht [31,4; -]	13 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	9,20 [5,15; 16,43]	< 0,001	< 0,001
Erythematöser Hautausschlag	12 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	5,92 [1,33; 26,47]	0,020	0,041
Makuloeser Ausschlag	27 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	10,46 [2,45; 44,63]	0,002	0,005
Ausschlag makulo-papuloes	76 (31,8)	Nicht erreicht [89,4; -]	9 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	7,40 [3,68; 14,89]	< 0,001	< 0,001
Ausschlag papuloes	21 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	12,83 [1,68; 98,11]	0,014	0,030
Hauthyperpigmentierung	17 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,005	0,013
Gefäßerkrankungen	38 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	46 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,33; 0,86]	0,010	0,020
Hypertonie	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,26; 1,23]	0,151	n.s.

a: Datenschnitt: 08. August 2023

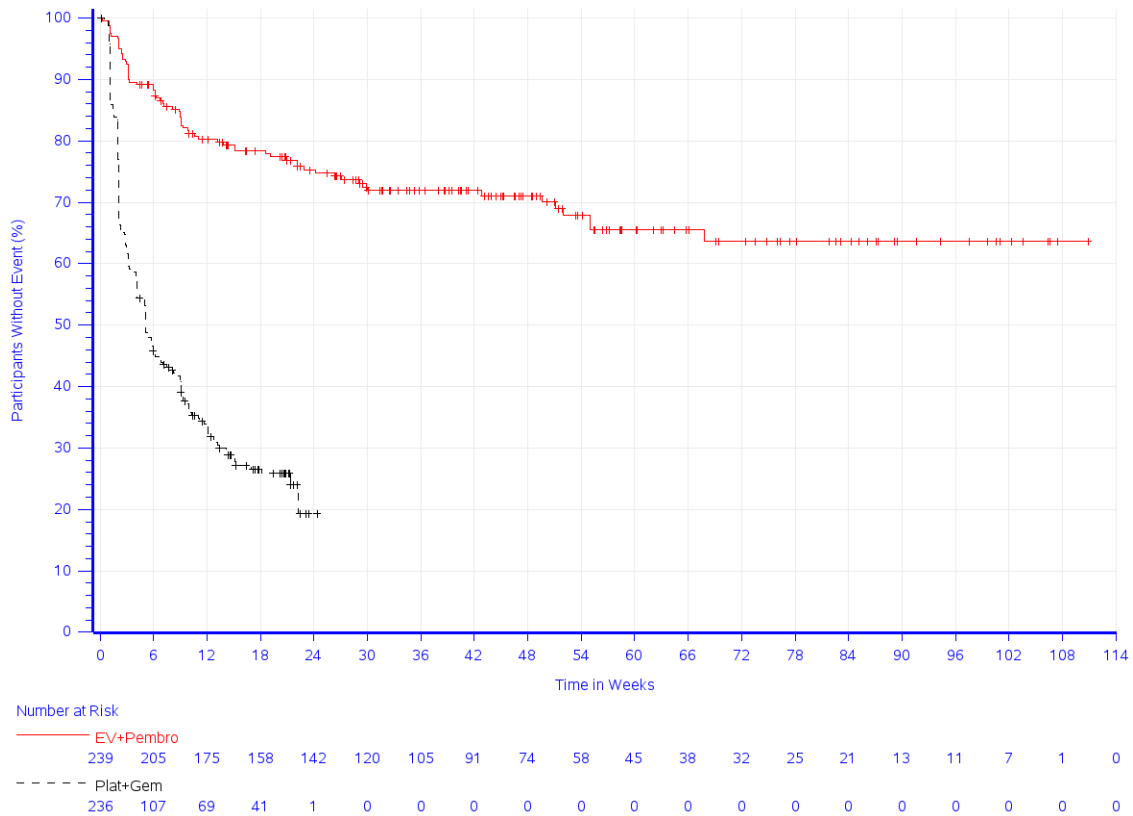
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c							
Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten							
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten							
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe wird 'n.a.' berichtet							
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)							
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren							
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 27) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,14; 0,25]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,12; 0,25]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 28)
- Leukopenie (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,09; 0,52]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) (Abbildung 29)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,10; 0,28]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 30)
- Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,18]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 31)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

Abbildung 27: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

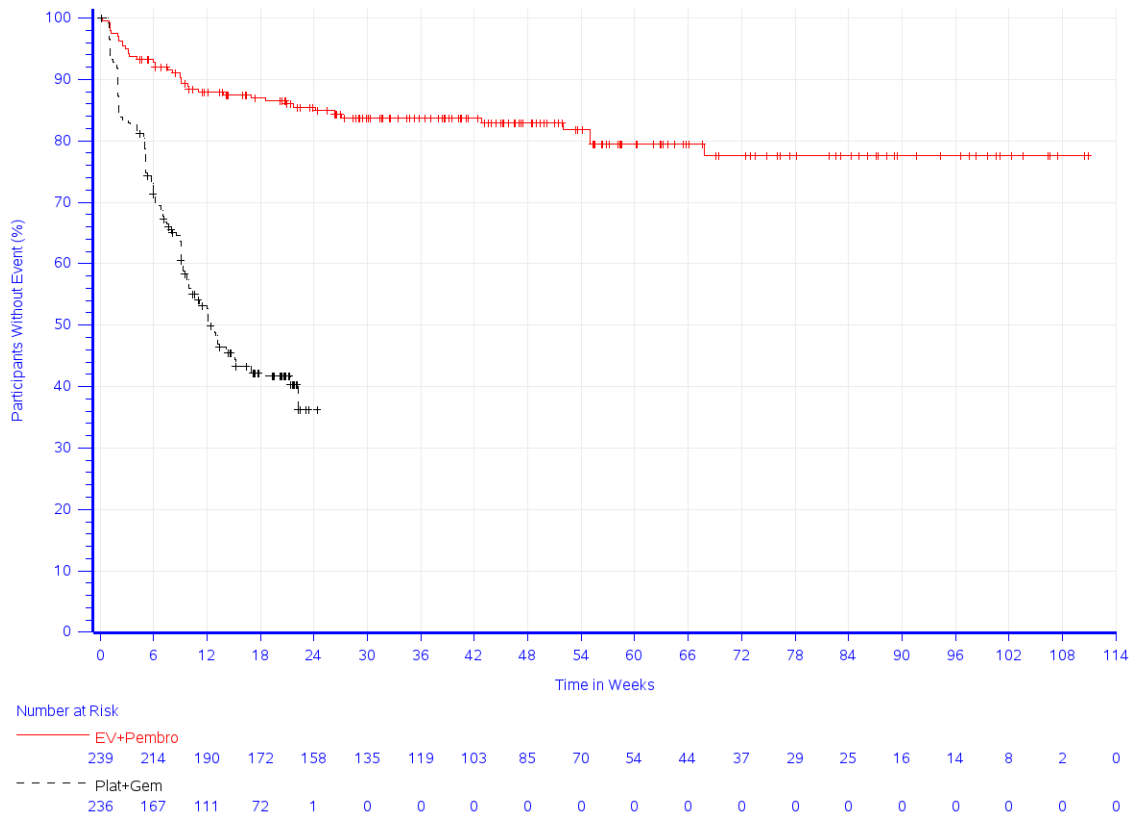
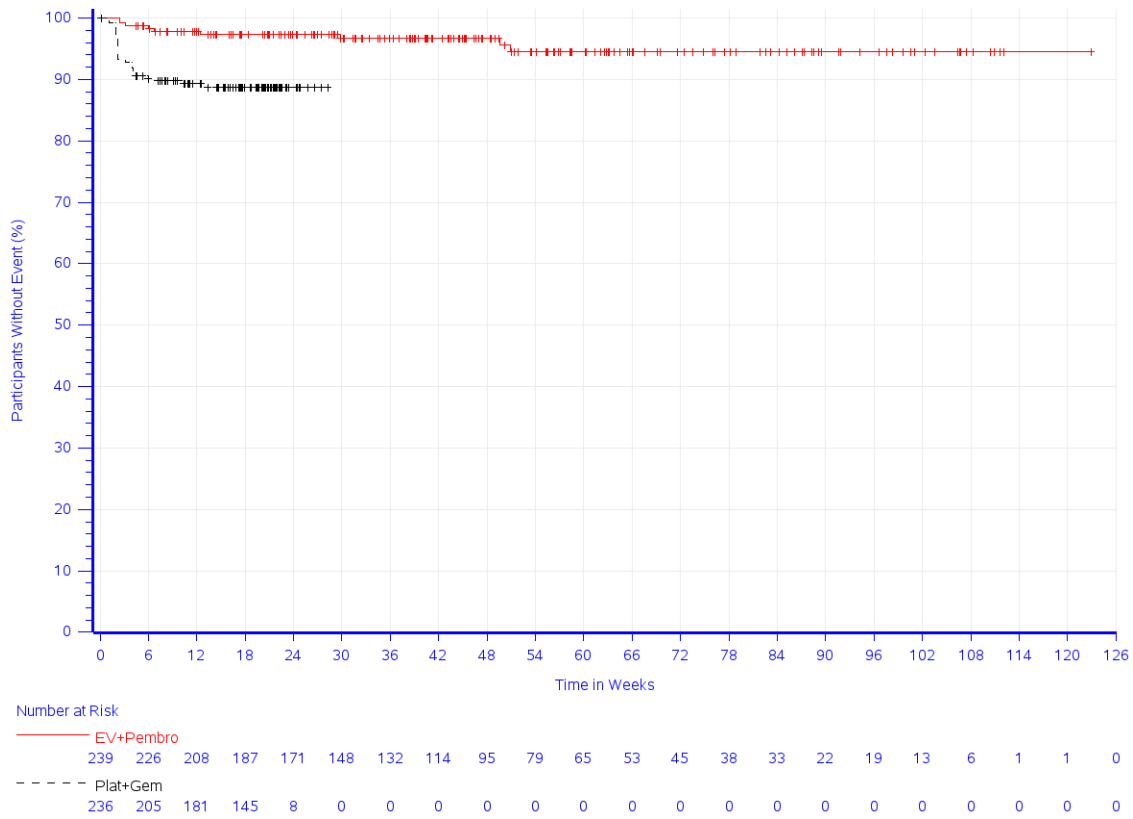
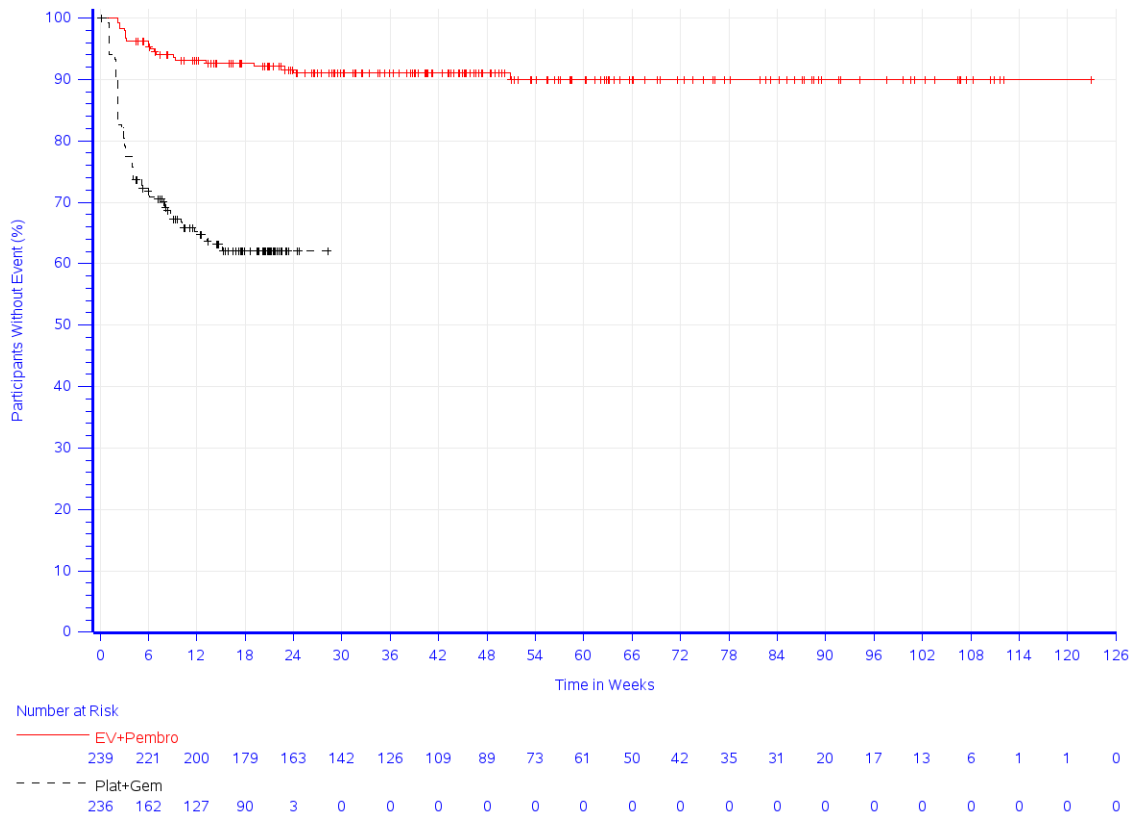


Abbildung 28: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



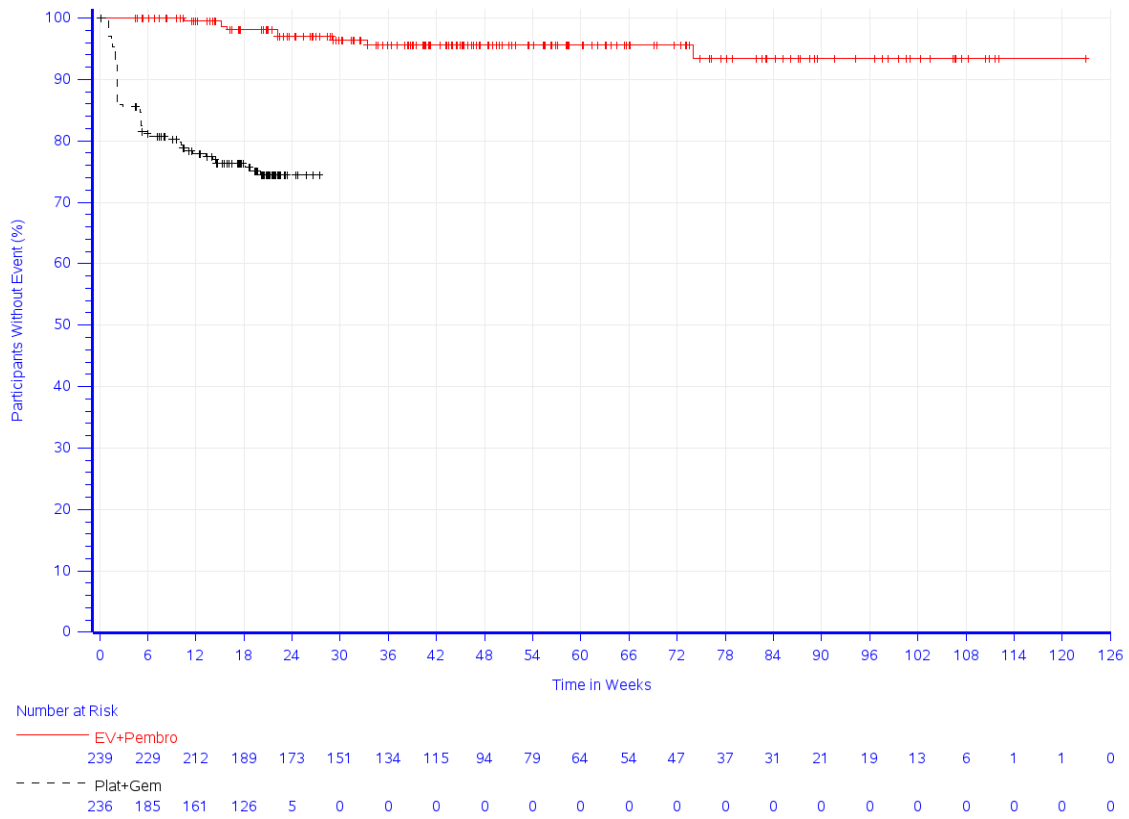
Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Leukopenia

Abbildung 29: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Neutropenia

Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

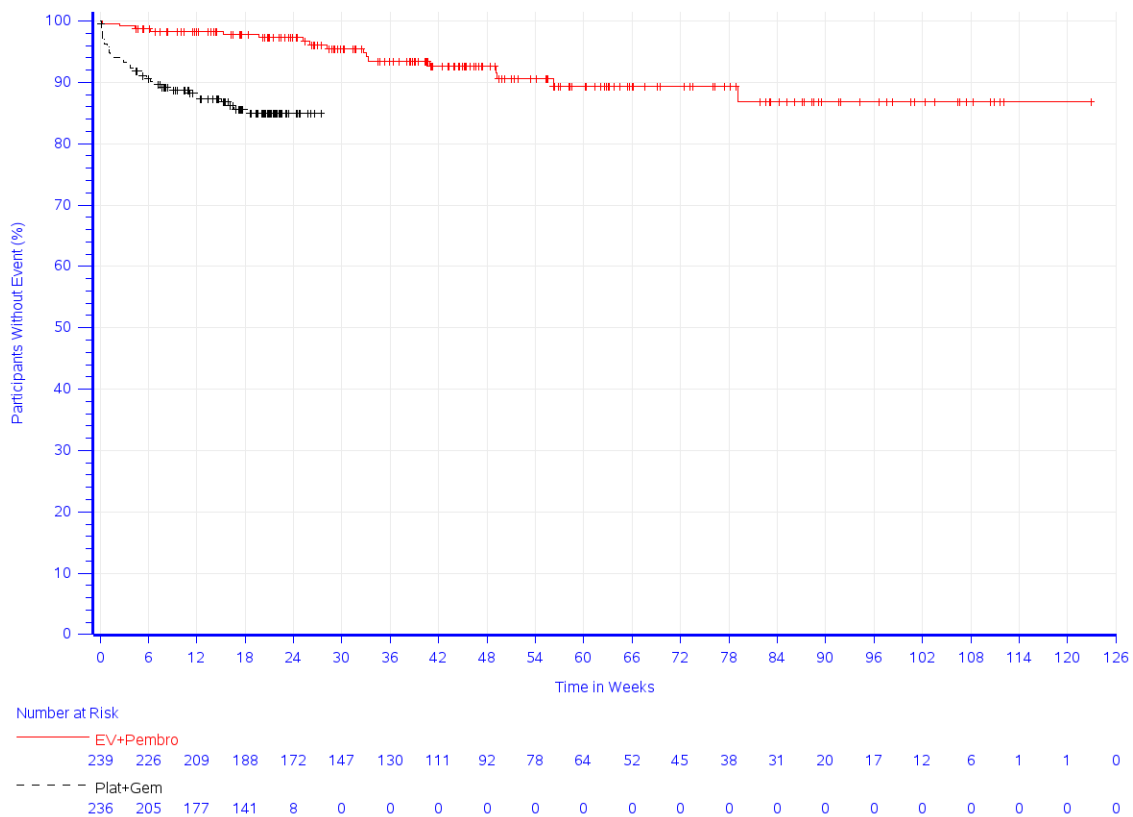


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Thrombocytopenia

Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Abbildung 32) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,07; 0,40]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Tinnitus (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,04; 0,34]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 33)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Ear and labyrinth disorders

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

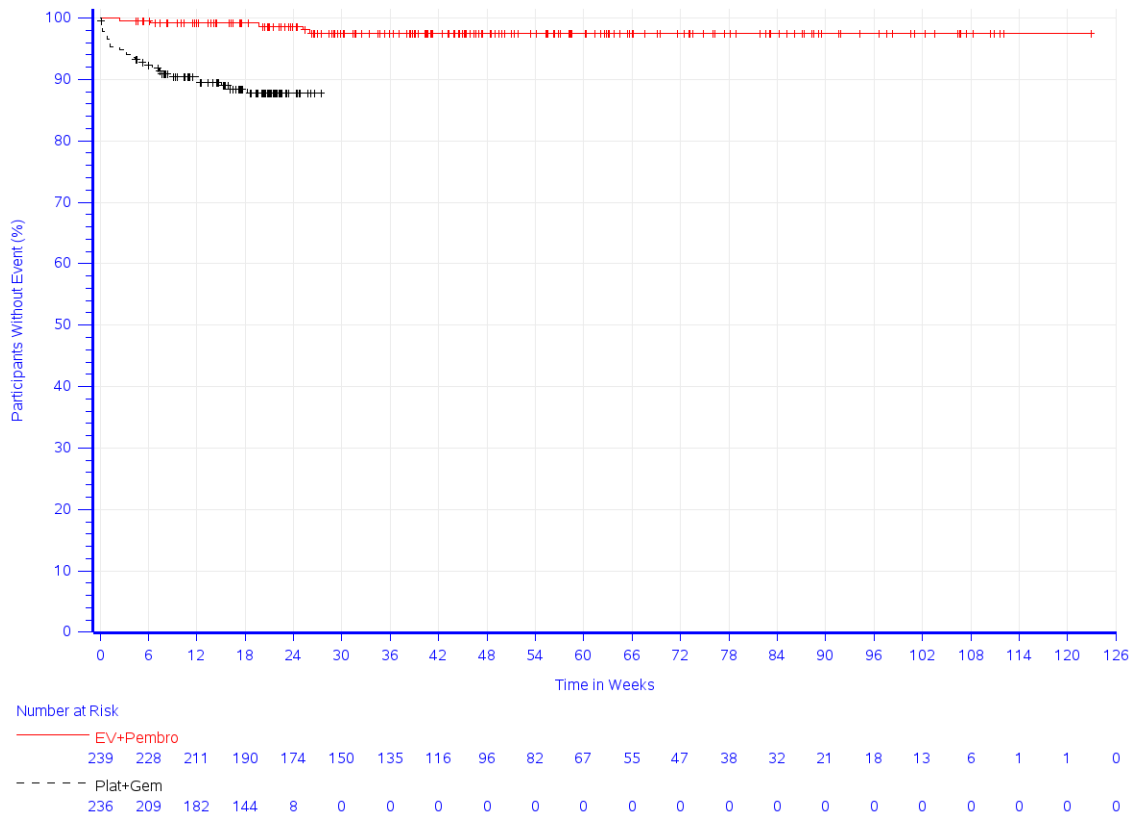


Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tinnitus für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 34) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 12,38 [2,94; 52,19]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 16,78 [2,24; 125,78]; $p = 0,006$; $p_{\text{adj}} = 0,020$) (Abbildung 35)

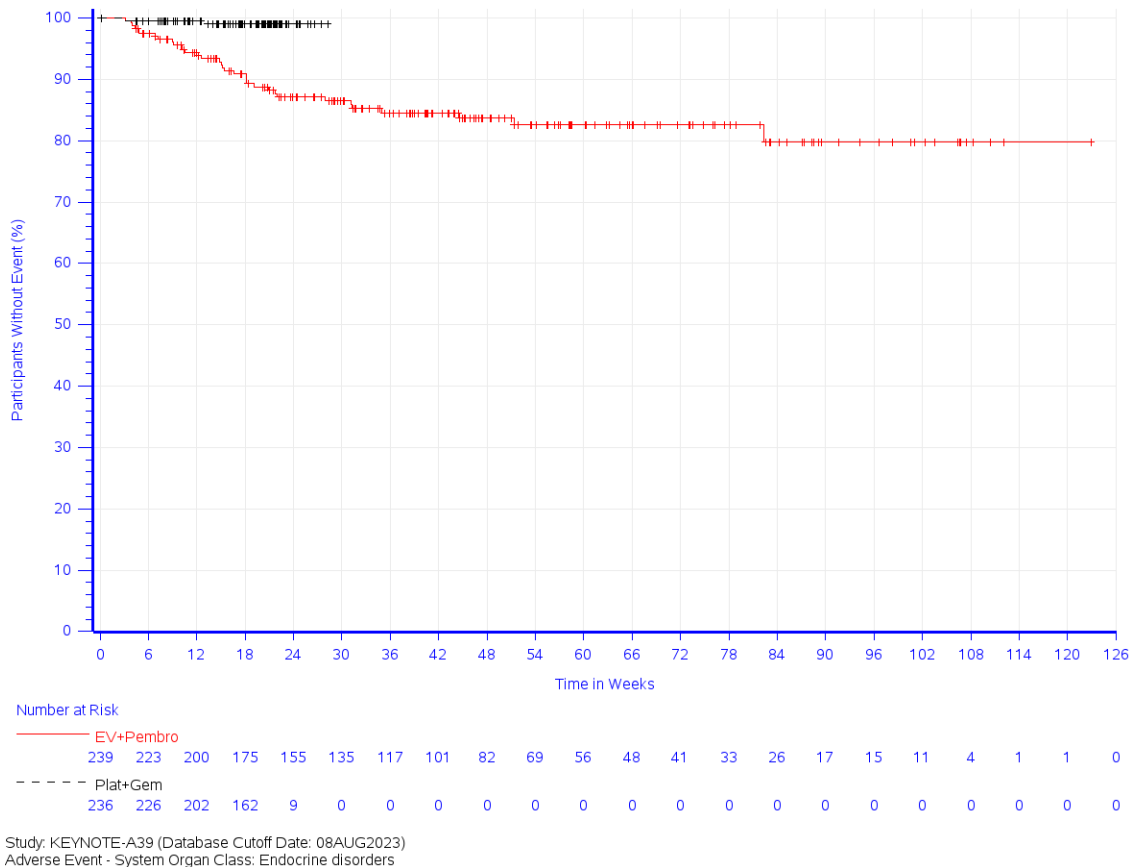


Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

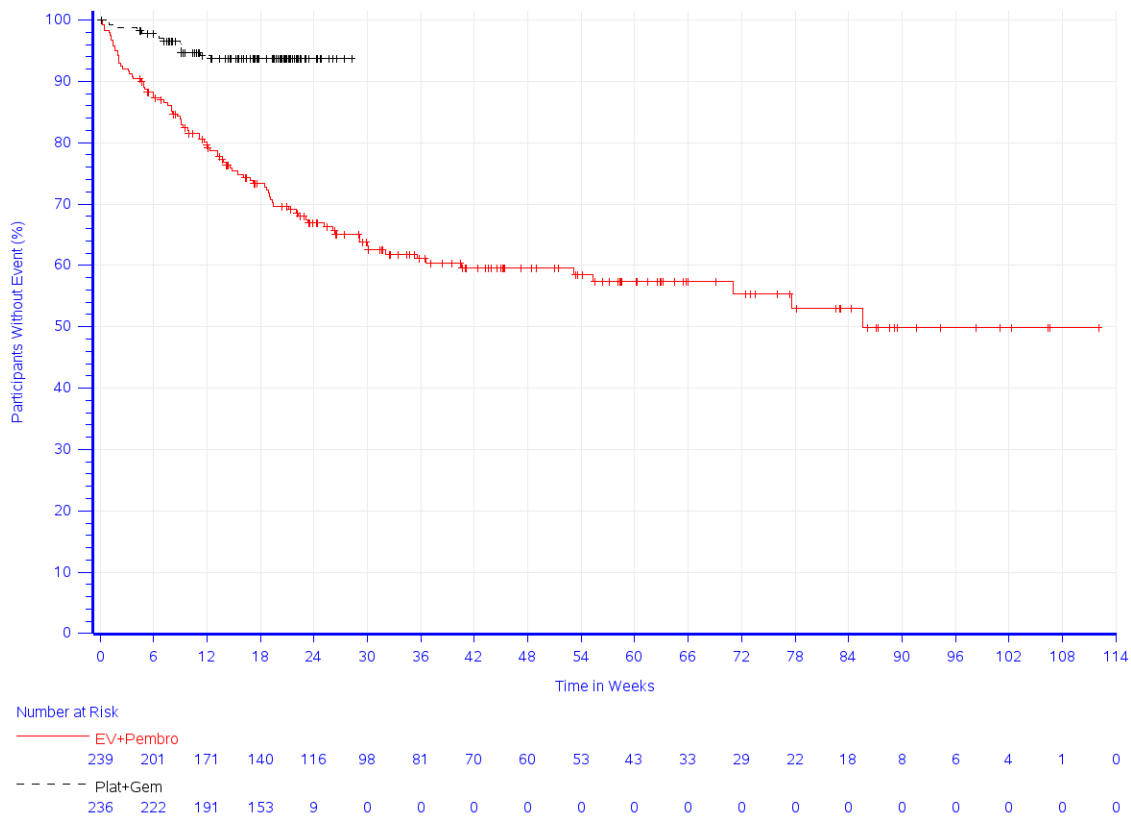


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Hypothyroidism

Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

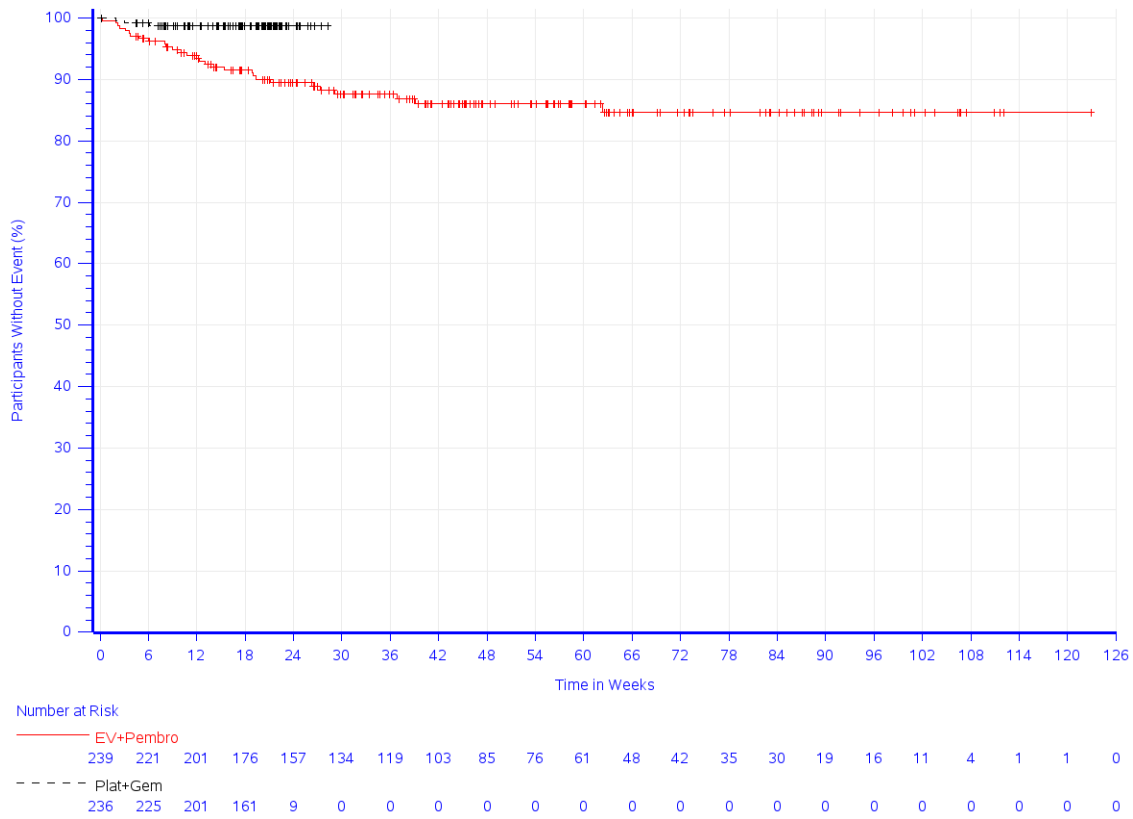
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Augenerkrankungen (Abbildung 36) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 5,30 [2,98; 9,41]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Trockenes Auge (HR [95 %-KI]: 7,42 [2,23; 24,74]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) (Abbildung 37)
- Tränensekretion verstärkt (HR [95 %-KI]: 16,28 [2,16; 122,48]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = 0,022$) (Abbildung 38)



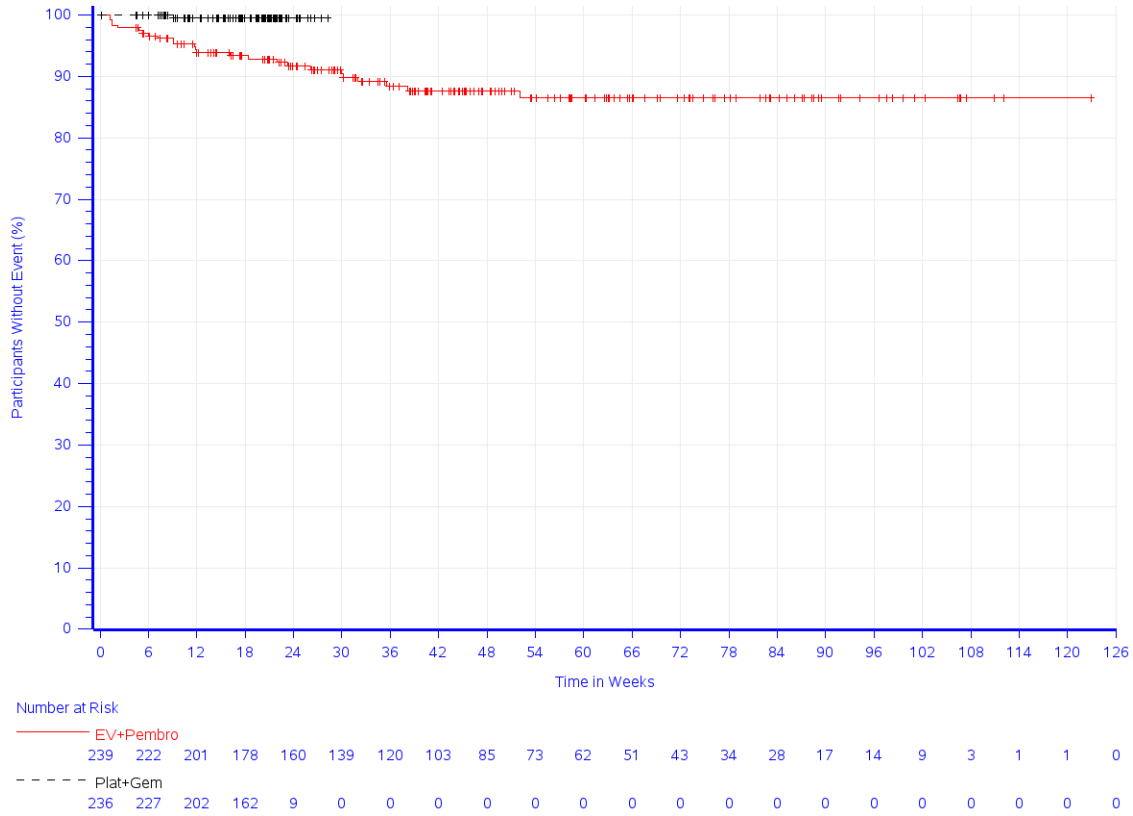
Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Eye disorders

Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dry eye

Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockenes Auge für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

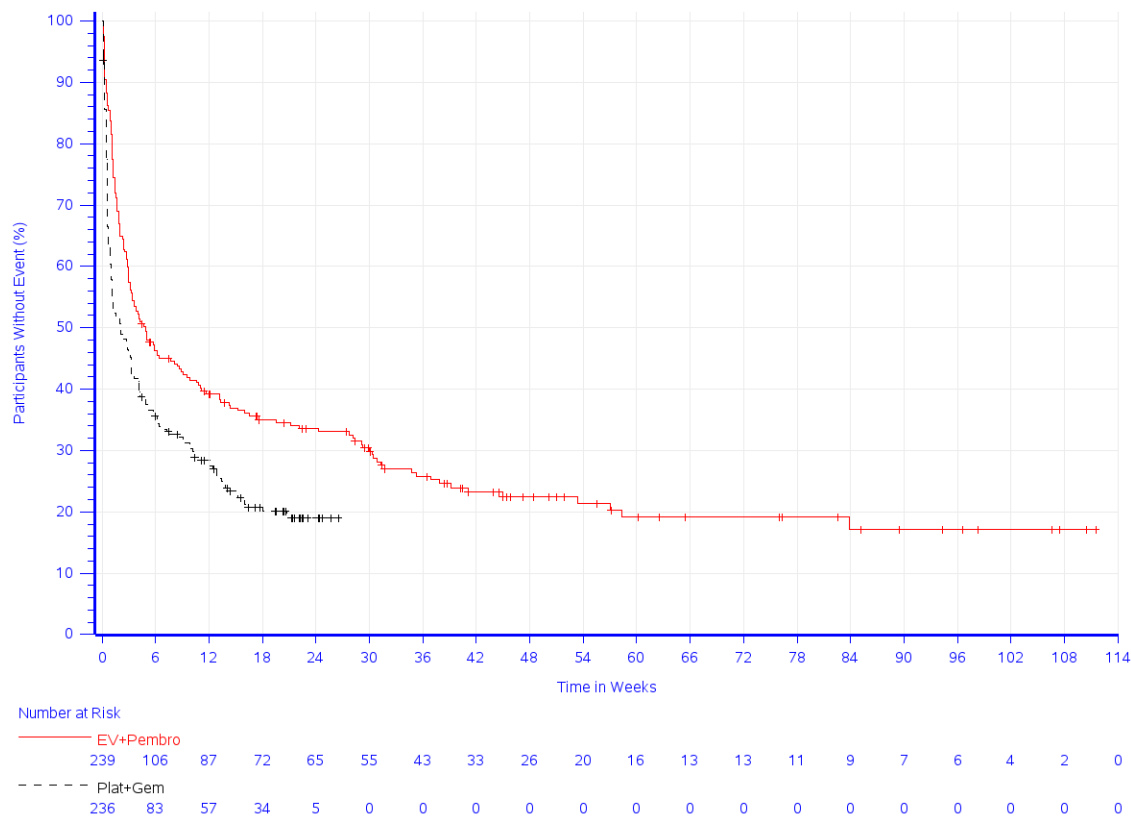


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Lacrimation increased

Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Tränensekretion verstärkt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

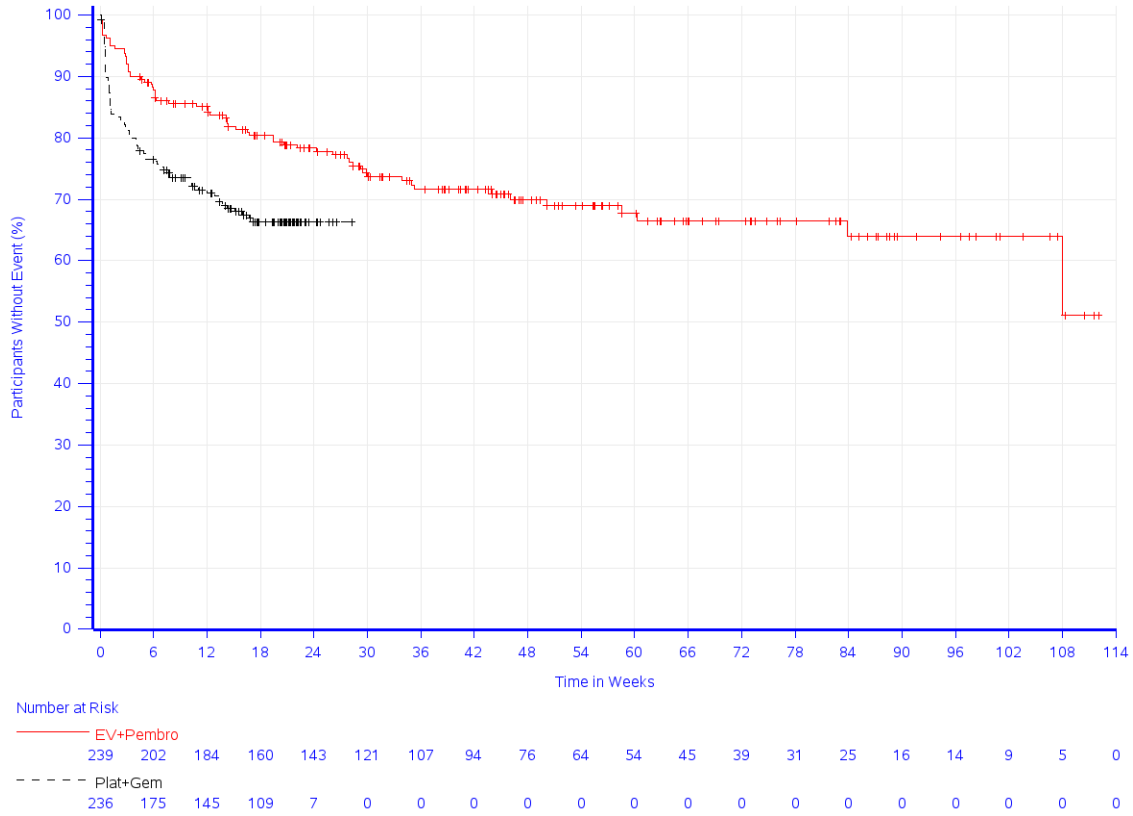
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 39) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,52; 0,80]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in beide Richtungen hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,39; 0,79]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) (Abbildung 40)
- Übelkeit (HR [95 %-KI]: 0,35 [0,26; 0,49]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 41)
- Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,26; 0,75]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) (Abbildung 42)
- Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,29; 2,79]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) (Abbildung 43)
- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 3,11 [1,24; 7,78]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = 0,044$) (Abbildung 44)



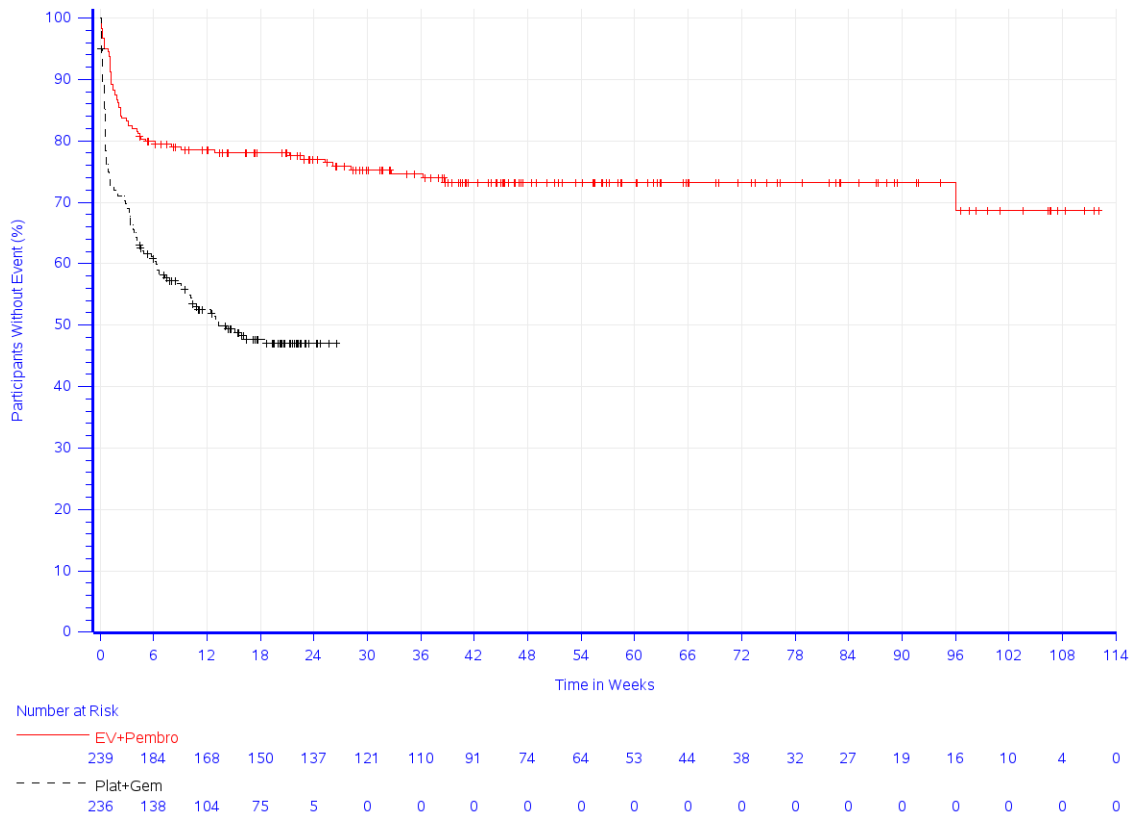
Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Gastrointestinal disorders

Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Constipation

Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Verstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Nausea

Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Übelkeit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

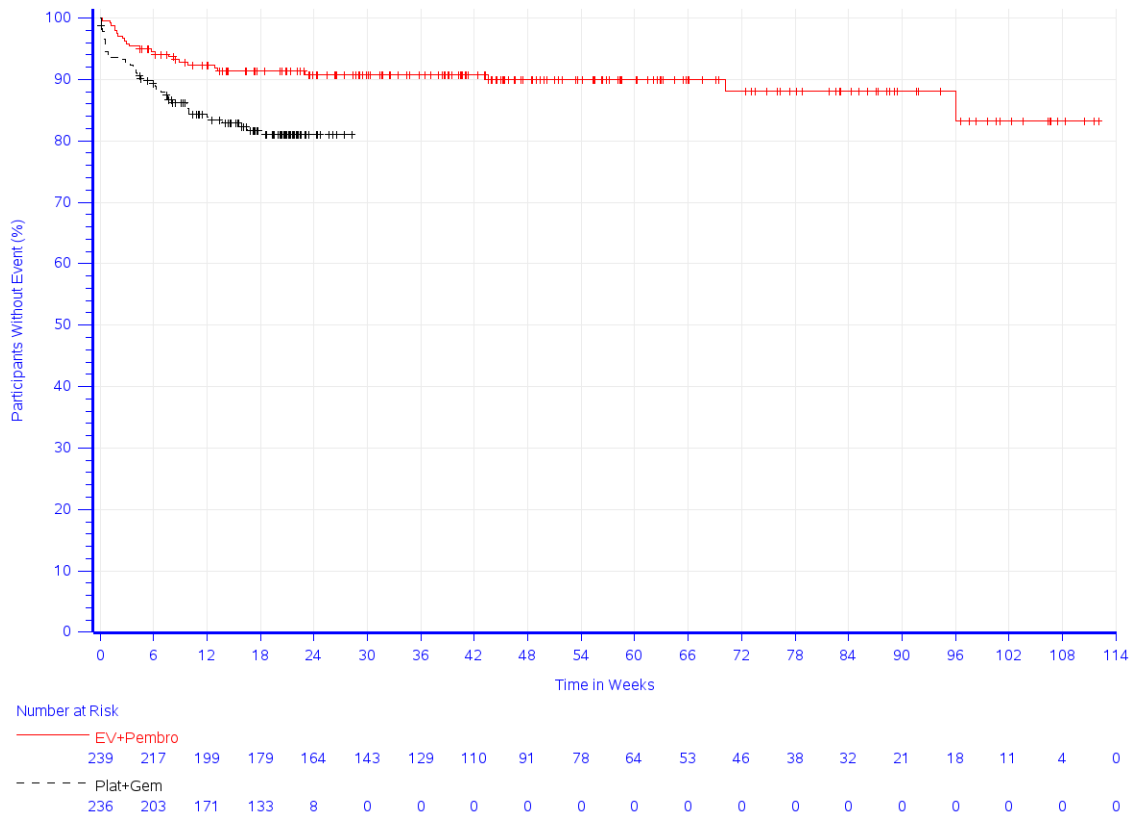
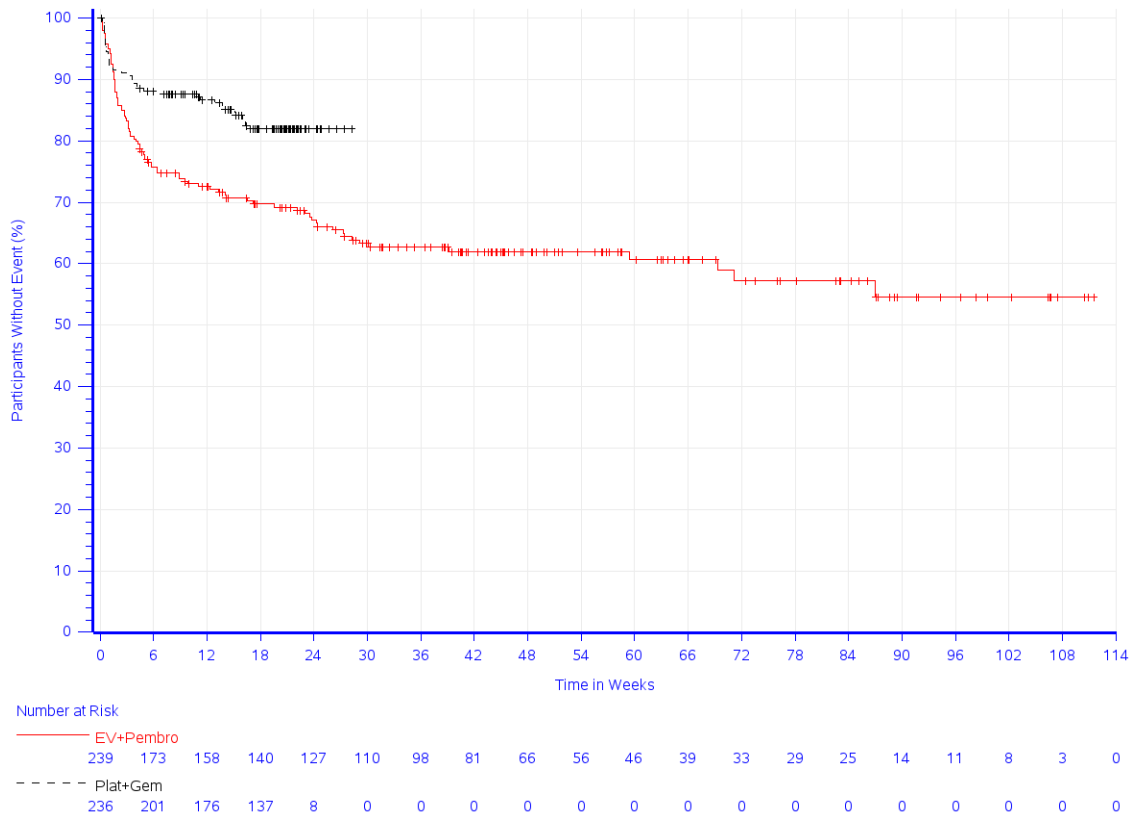
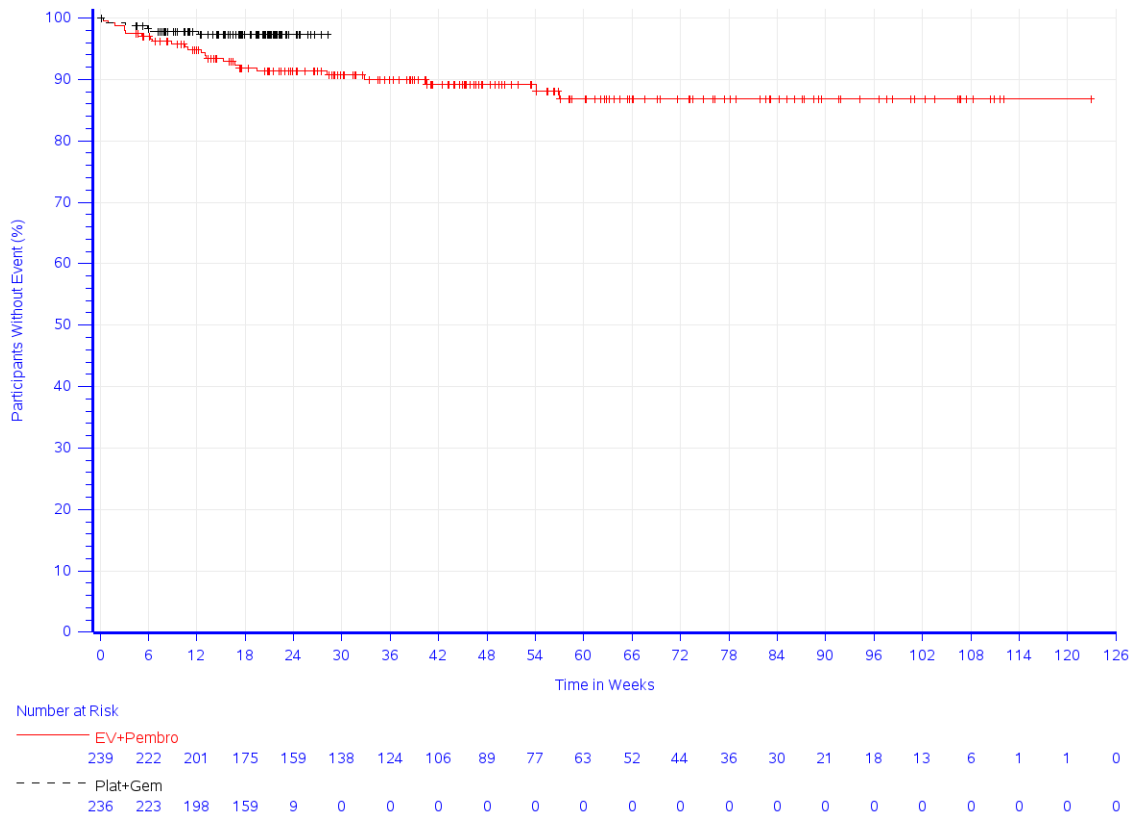


Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Diarrhoea

Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

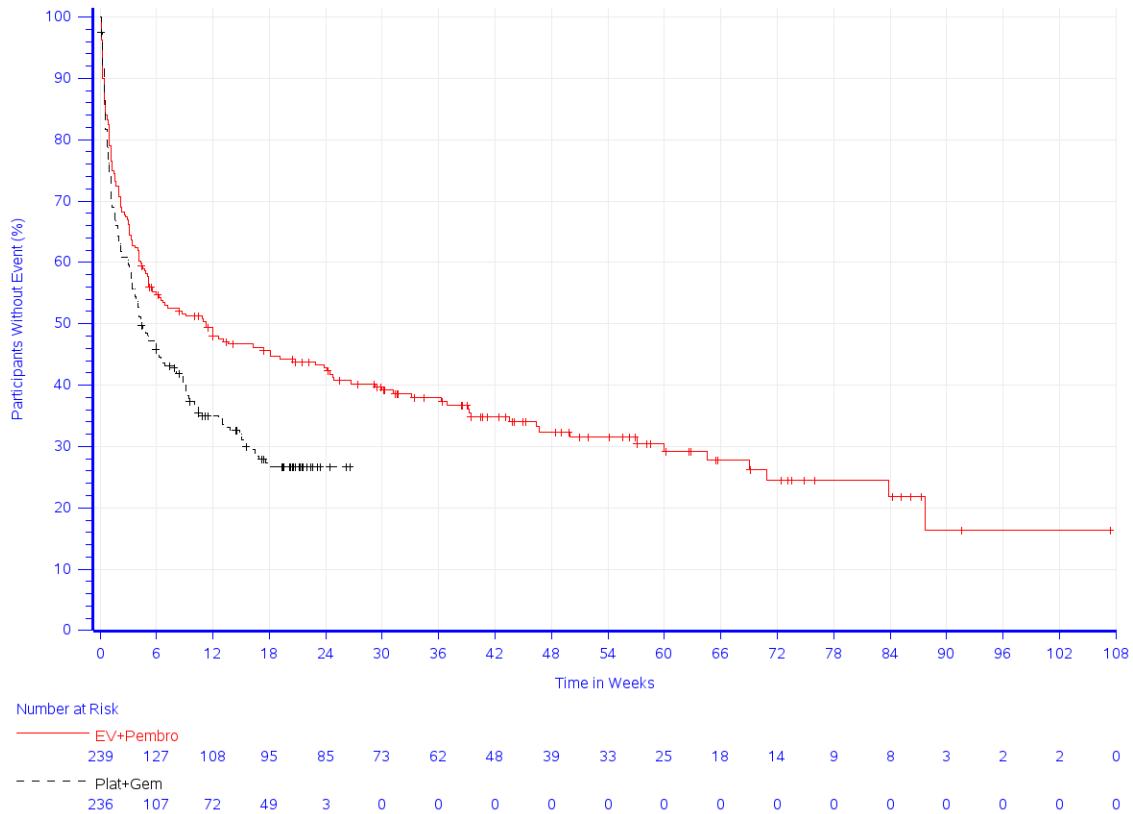


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dry mouth

Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 45) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,54; 0,86]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

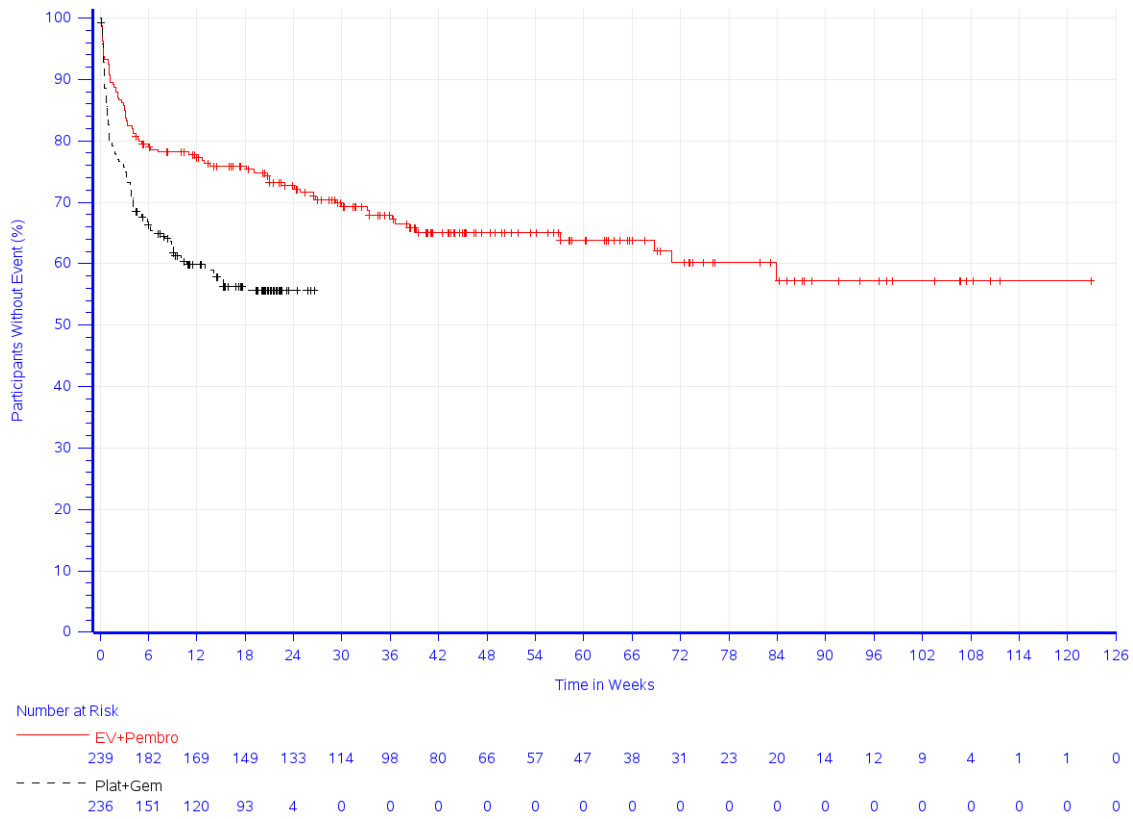
- Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,38; 0,72]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 46)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)

Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Fatigue

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 47) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 3,45 [1,57; 7,58]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,005$) (Tabelle 4-64):

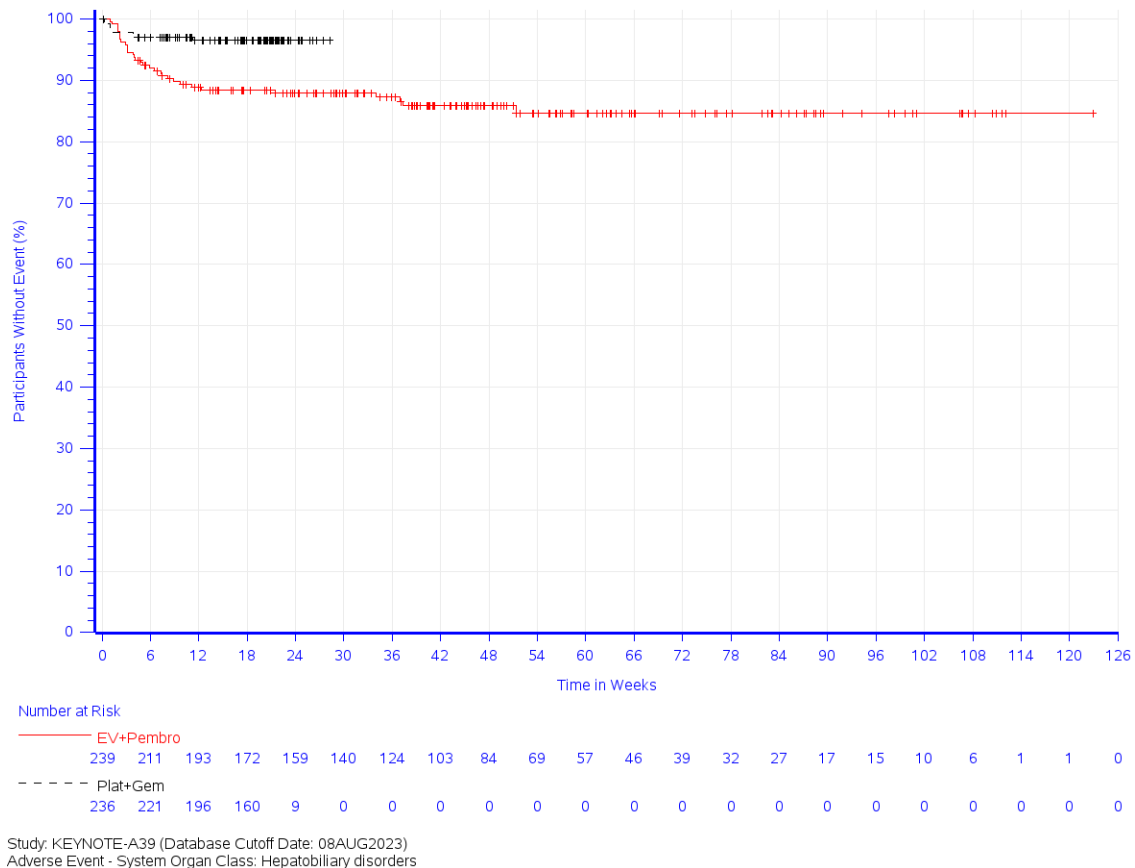
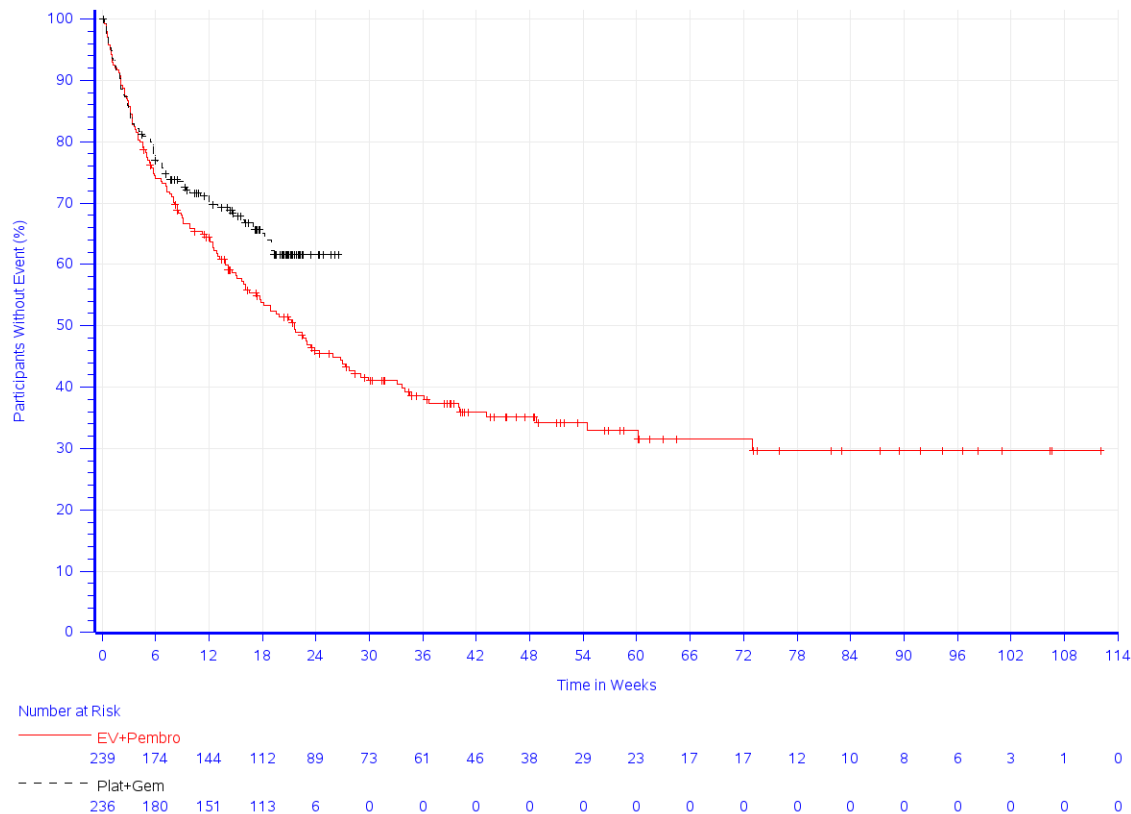


Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 48) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,03; 1,81]; $p = 0,028$; $p_{adj} = 0,056$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (HR nicht berechenbar) (Tabelle 4-64):

- Konjunktivitis (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{adj} = 0,004$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 49)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Infections and infestations

Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

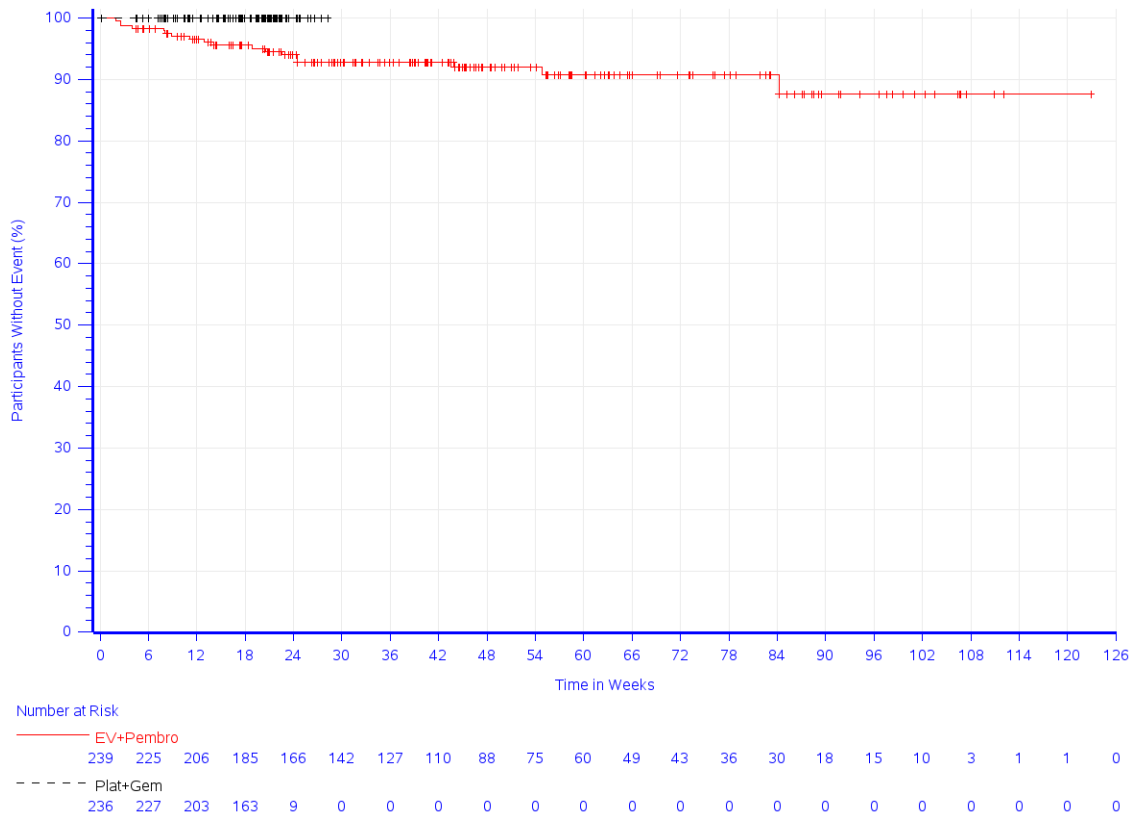
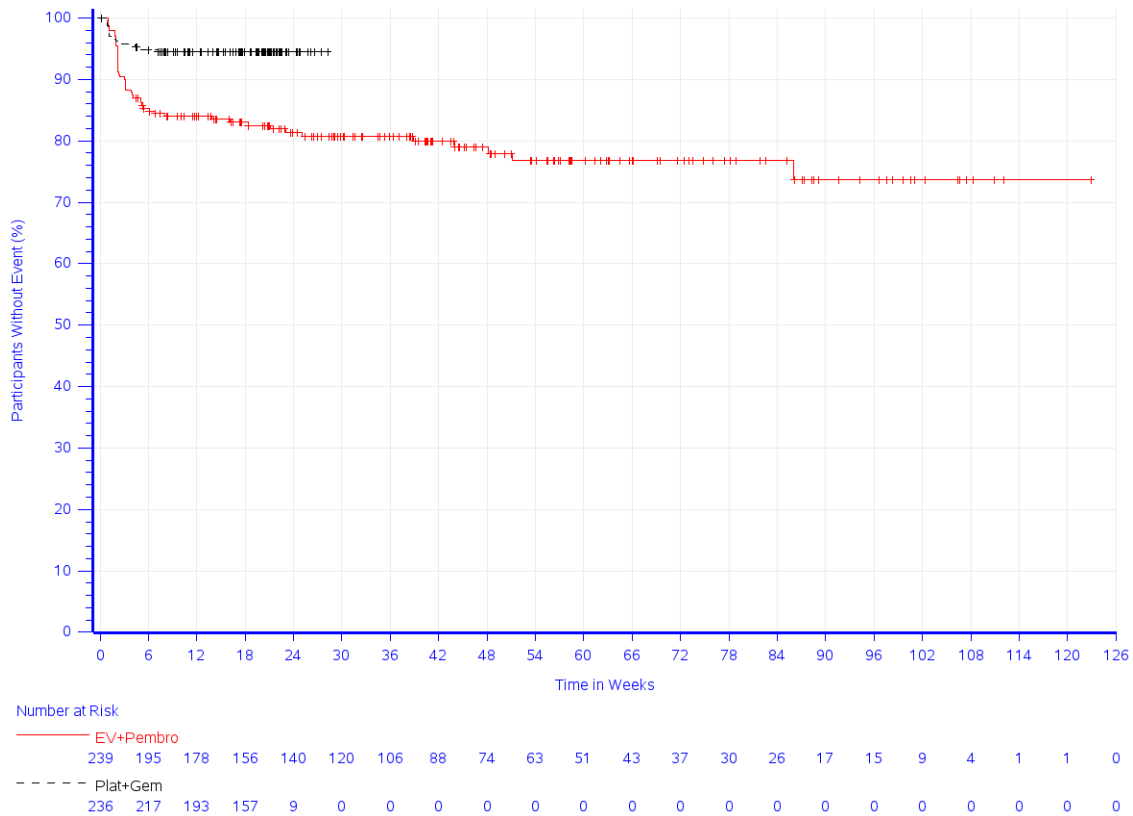


Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Konjunktivitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

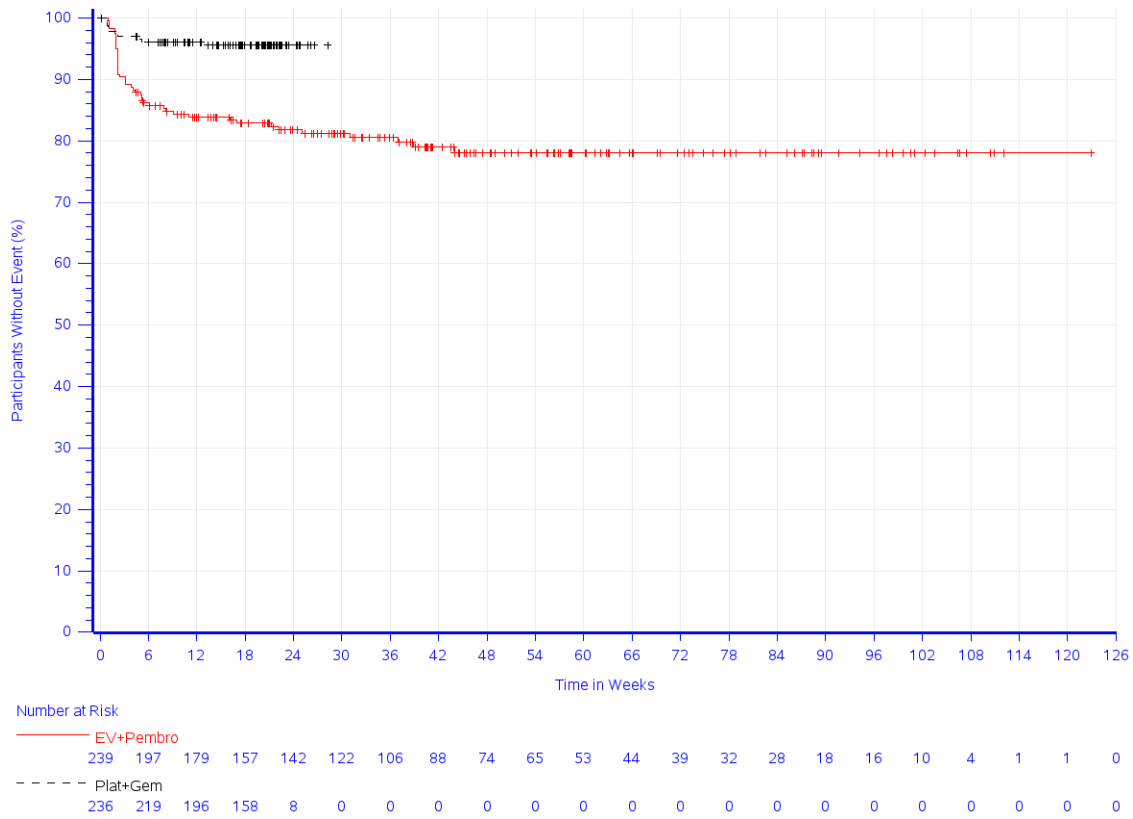
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 3,28 [1,76; 6,11]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 50)
- Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 4,21 [2,11; 8,39]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 51)
- Kreatinin im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,13; 0,61]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) (Abbildung 52)
- Lipase erhöht (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,005$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 53)
- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,07; 0,40]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 54)
- Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 2,71 [1,68; 4,37]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 55)
- Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,52]; $p = 0,009$; $p_{\text{adj}} = 0,030$) (Abbildung 56)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Alanine aminotransferase increased

Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Aspartate aminotransferase increased

Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

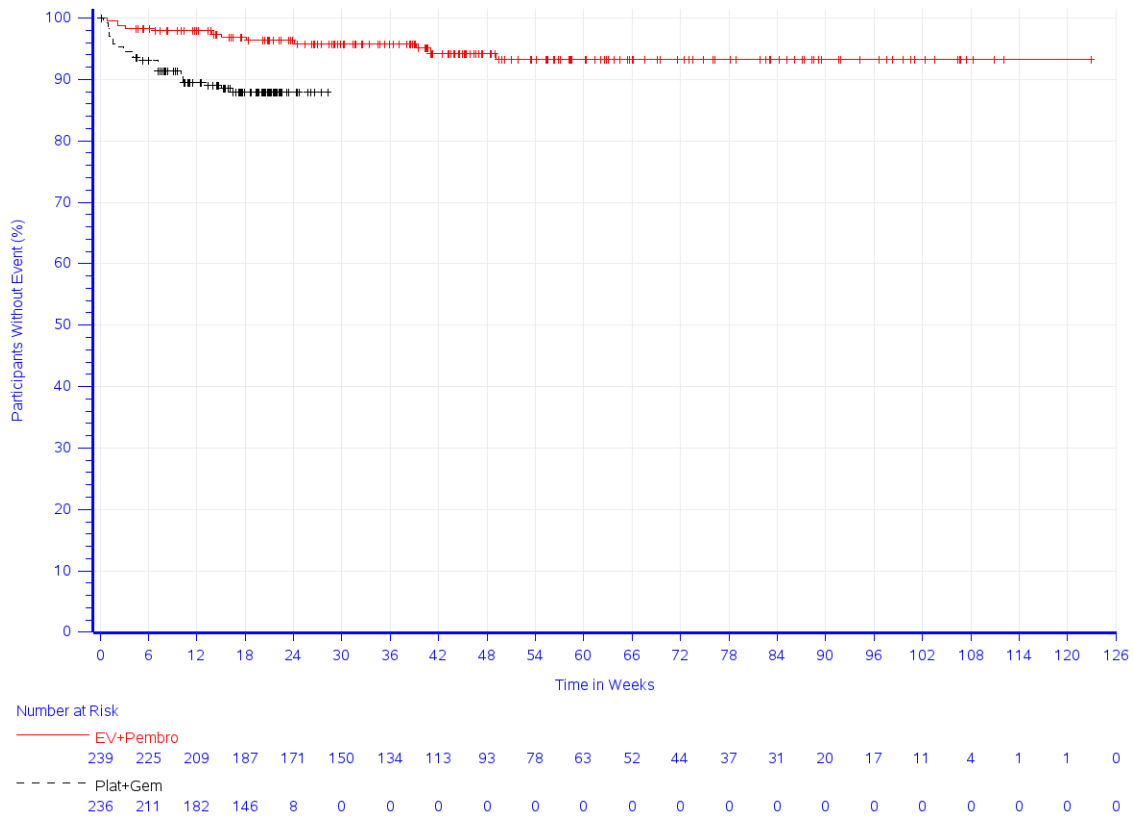
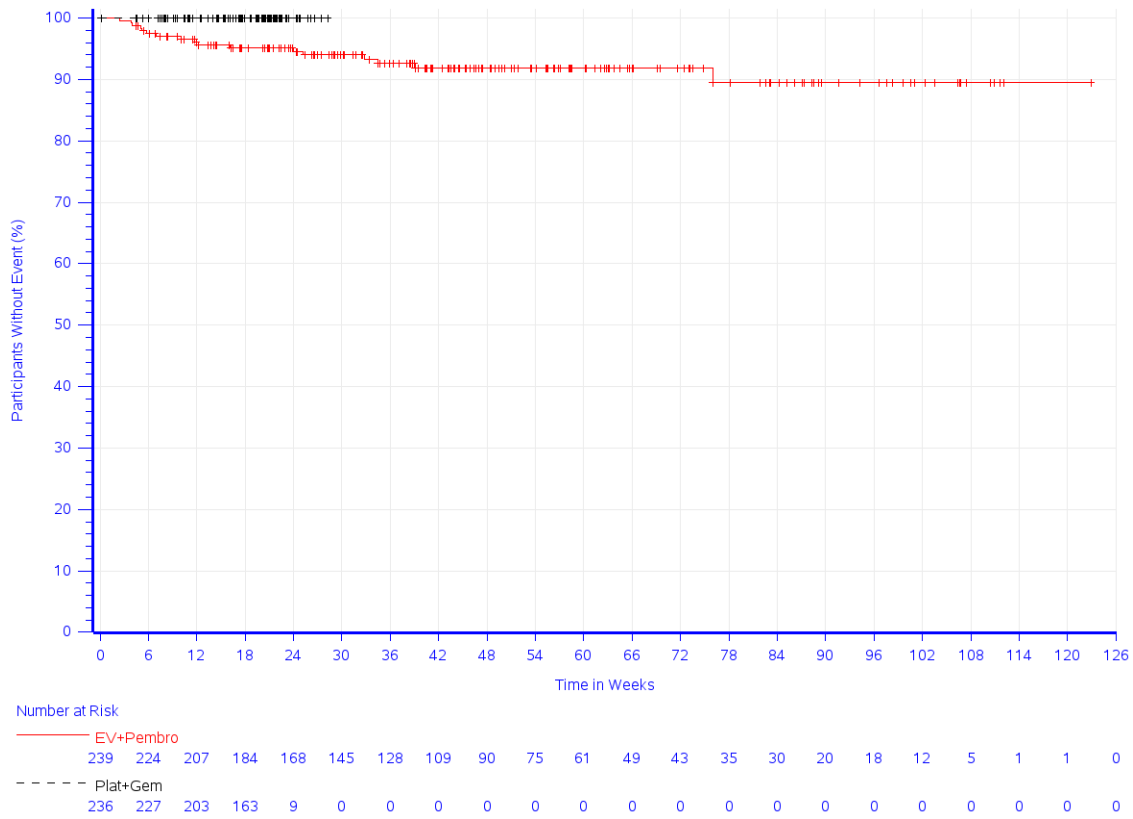


Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kreatinin im Blut erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Lipase increased

Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lipase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

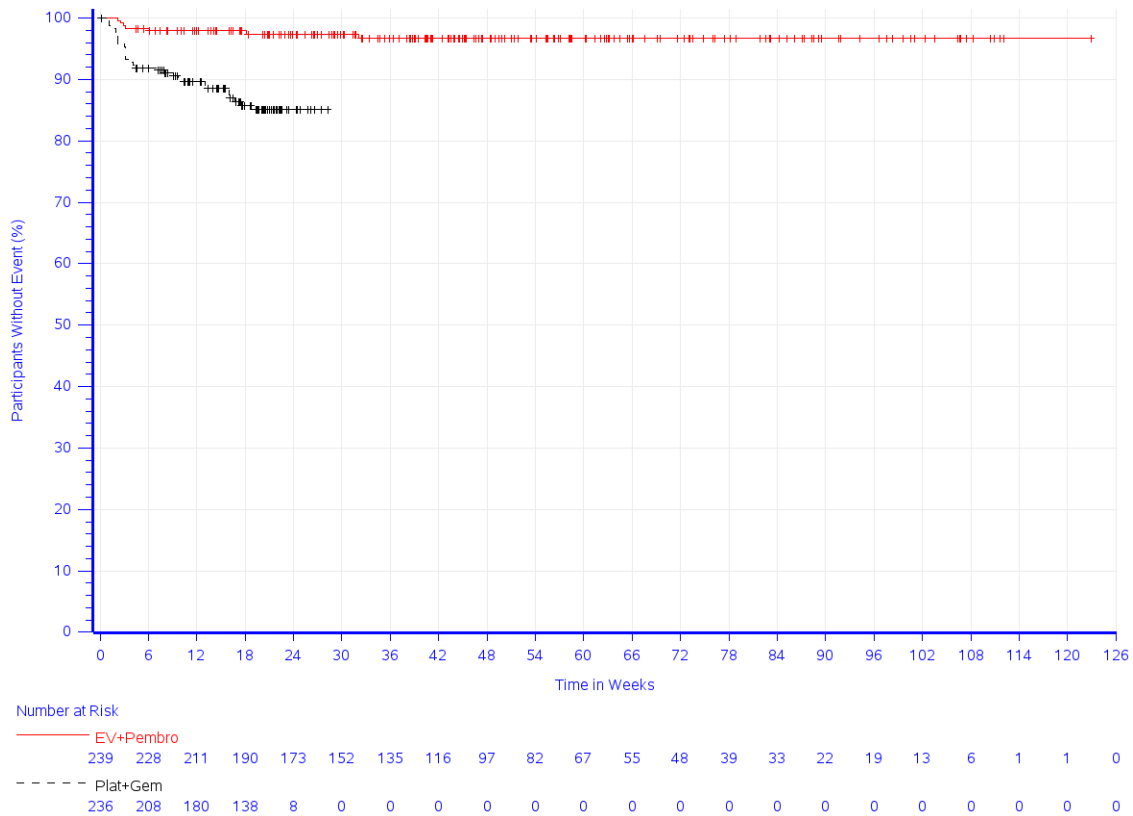
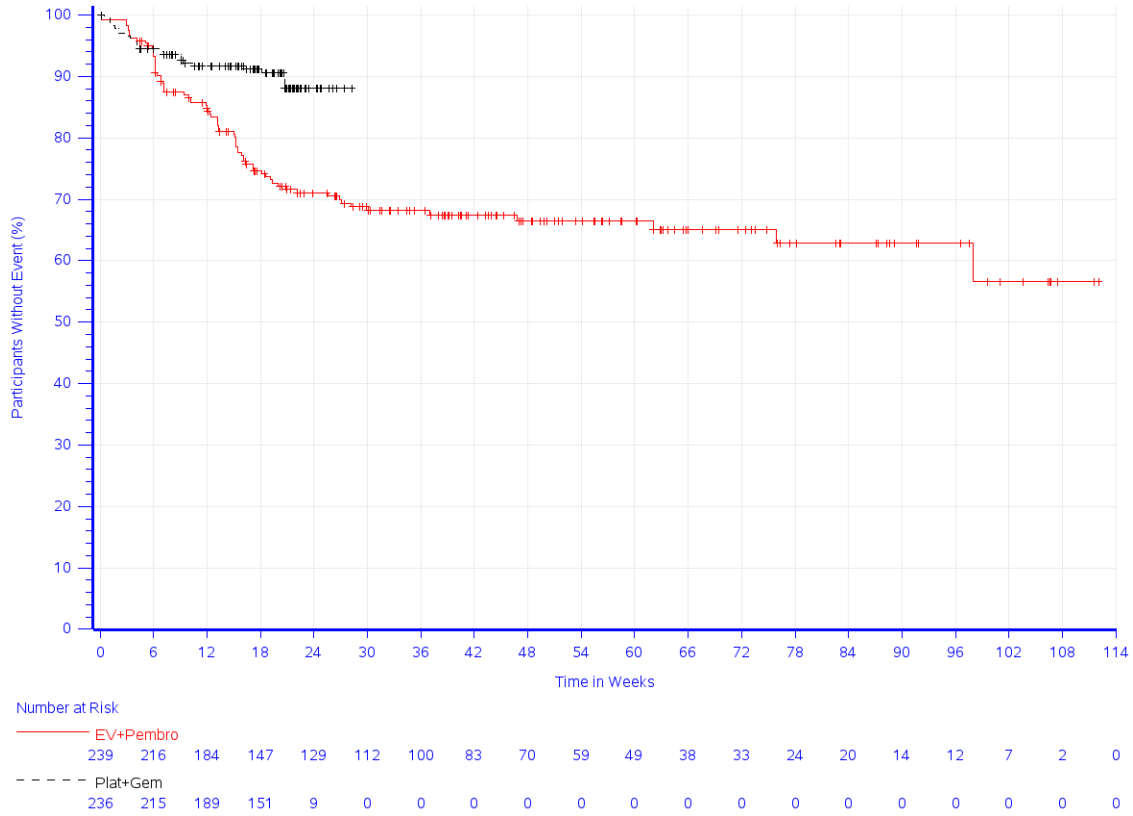


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Weight decreased

Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

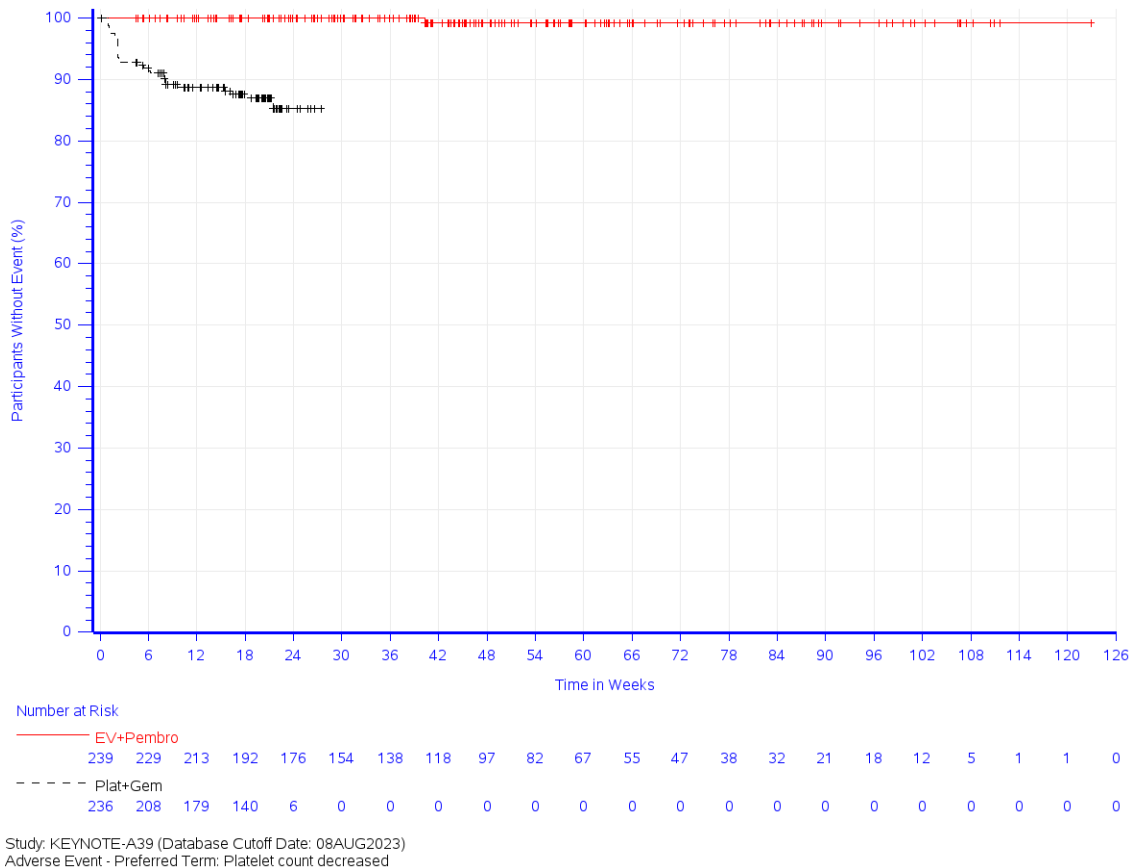


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 6,45 [2,72; 15,27]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 57)
- Hypomagnesaemie (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,17; 0,86]; $p = 0,021$; $p_{\text{adj}} = 0,057$) (Abbildung 58)

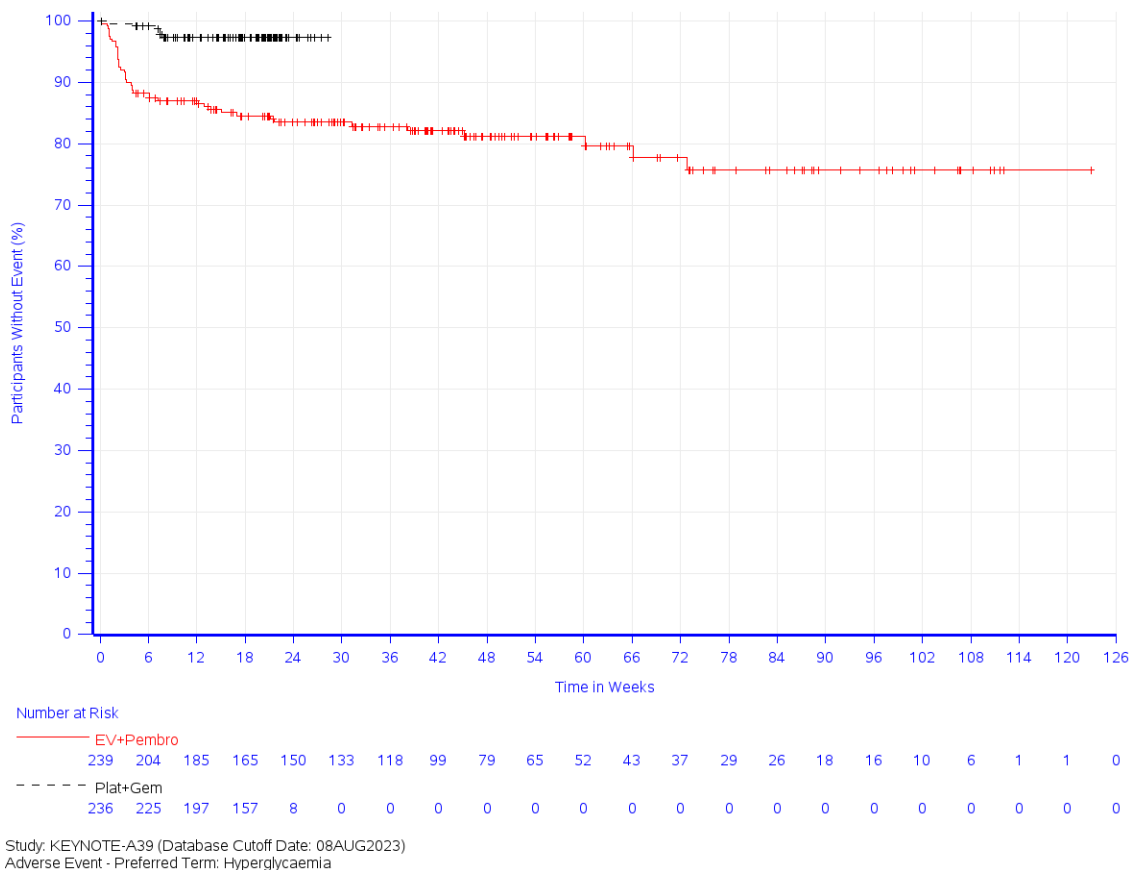


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

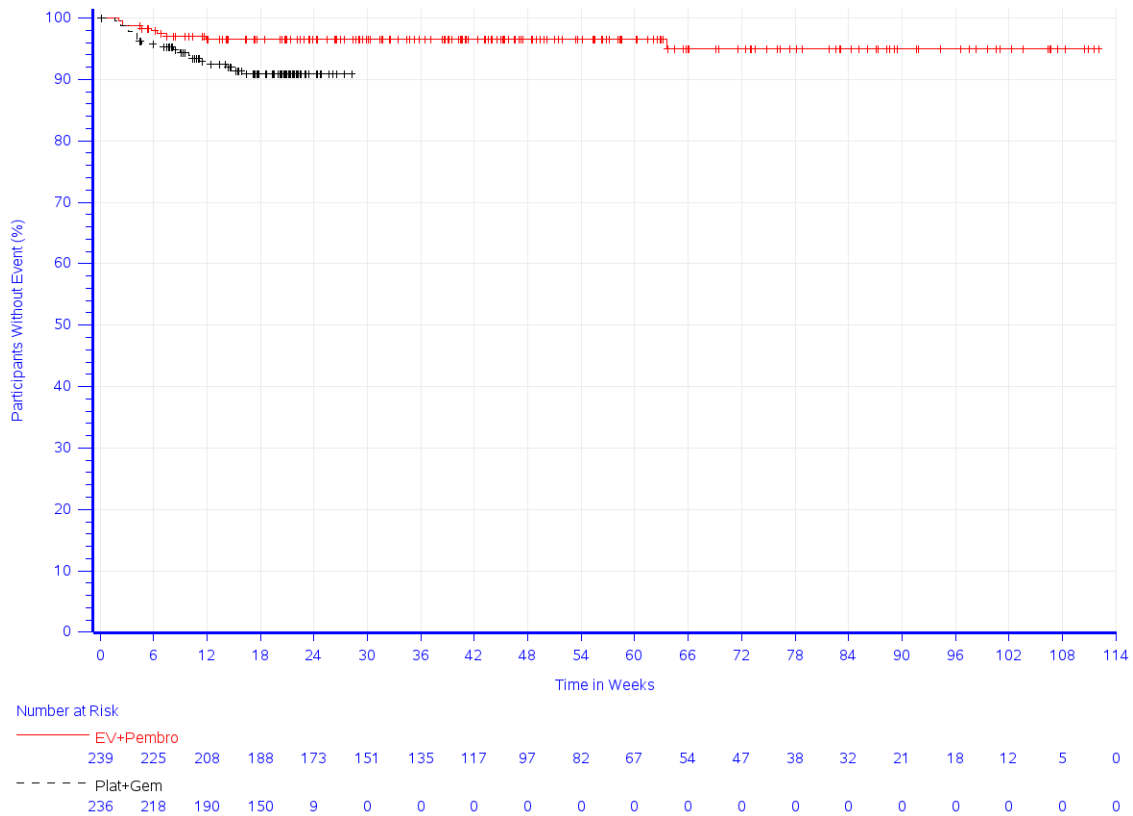
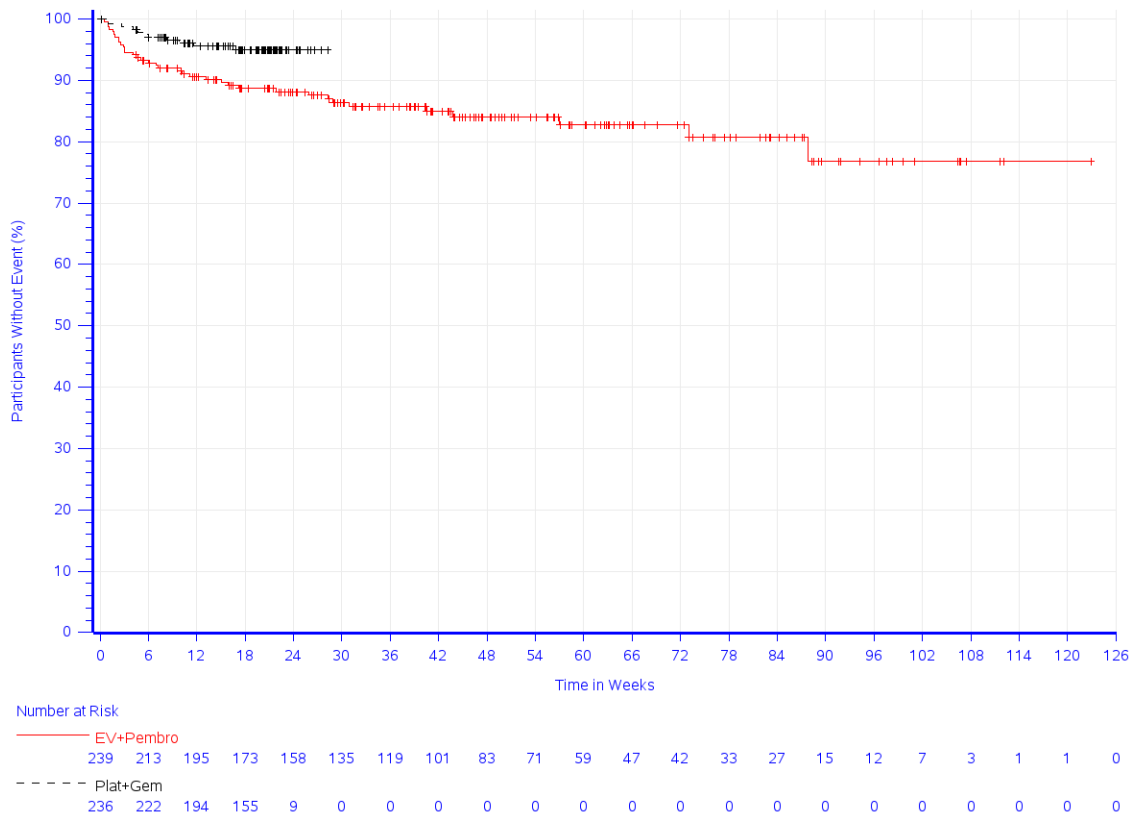


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypomagnesaemie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Arthralgie (HR [95 %-KI]: 2,40 [1,19; 4,85]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 59)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - Preferred Term: Arthralgia

Abbildung 59: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Arthralgie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 60) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 1,82 [1,41; 2,35]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Parästhesie (HR [95 %-KI]: 2,68 [1,06; 6,80]; $p = 0,038$; $p_{\text{adj}} = 0,093$) (Abbildung 61)
- Periphere sensorische Neuropathie (HR [95 %-KI]: 2,82 [1,90; 4,19]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 62)
- Geschmacksstörung (HR [95 %-KI]: 5,00 [1,10; 22,84]; $p = 0,038$; $p_{\text{adj}} = 0,093$) (Abbildung 63)

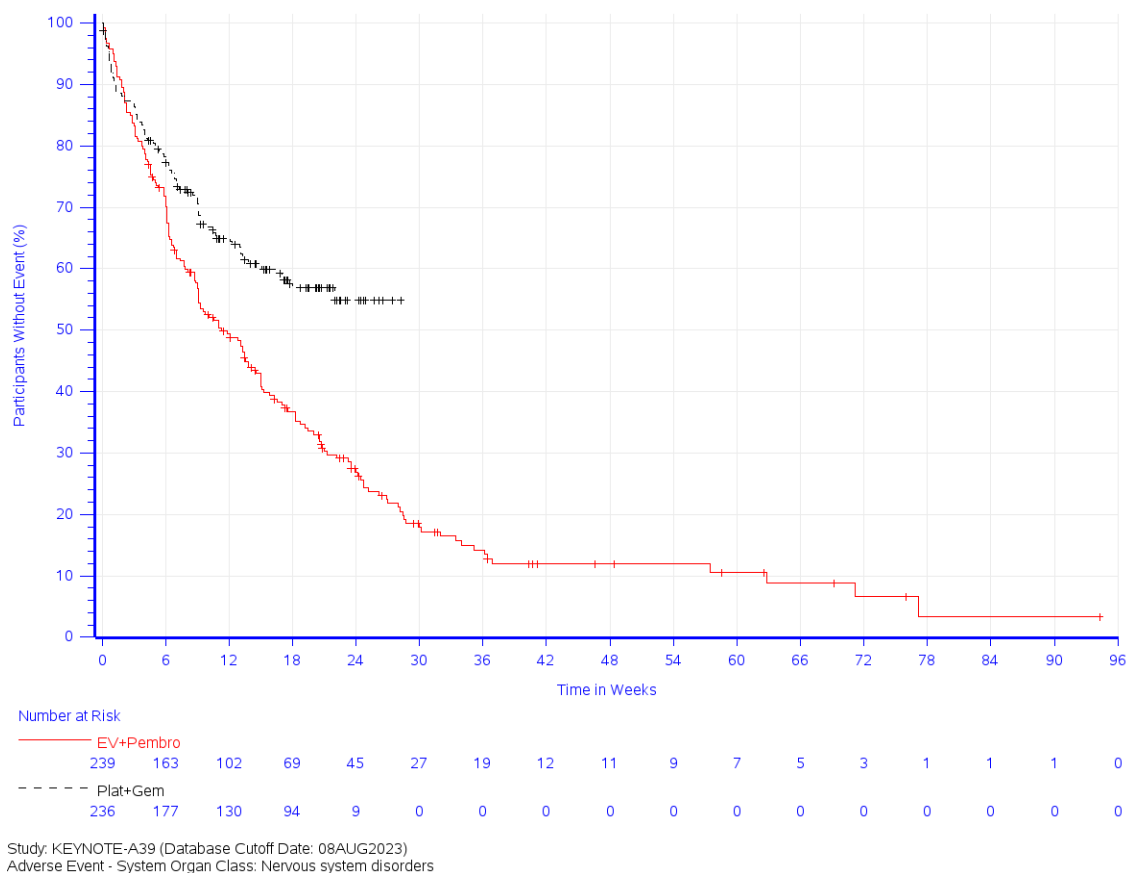
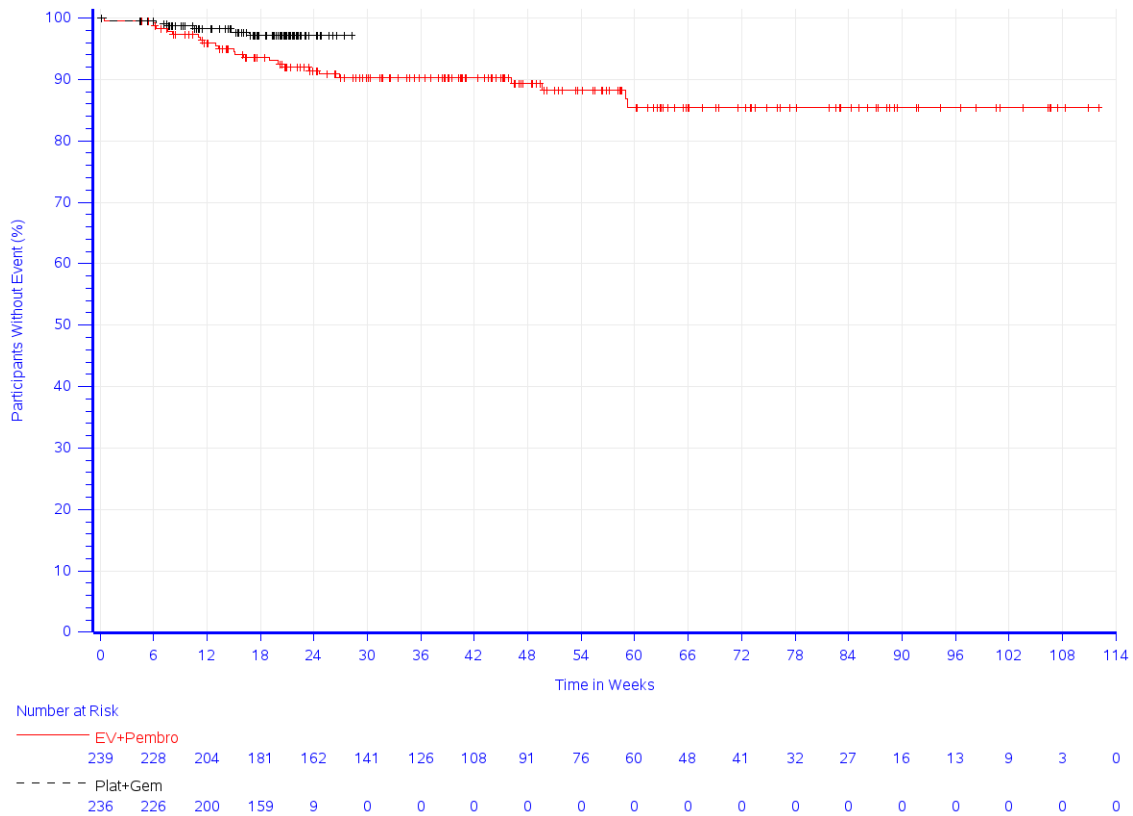


Abbildung 60: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Paraesthesia

Abbildung 61: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Parästhesie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

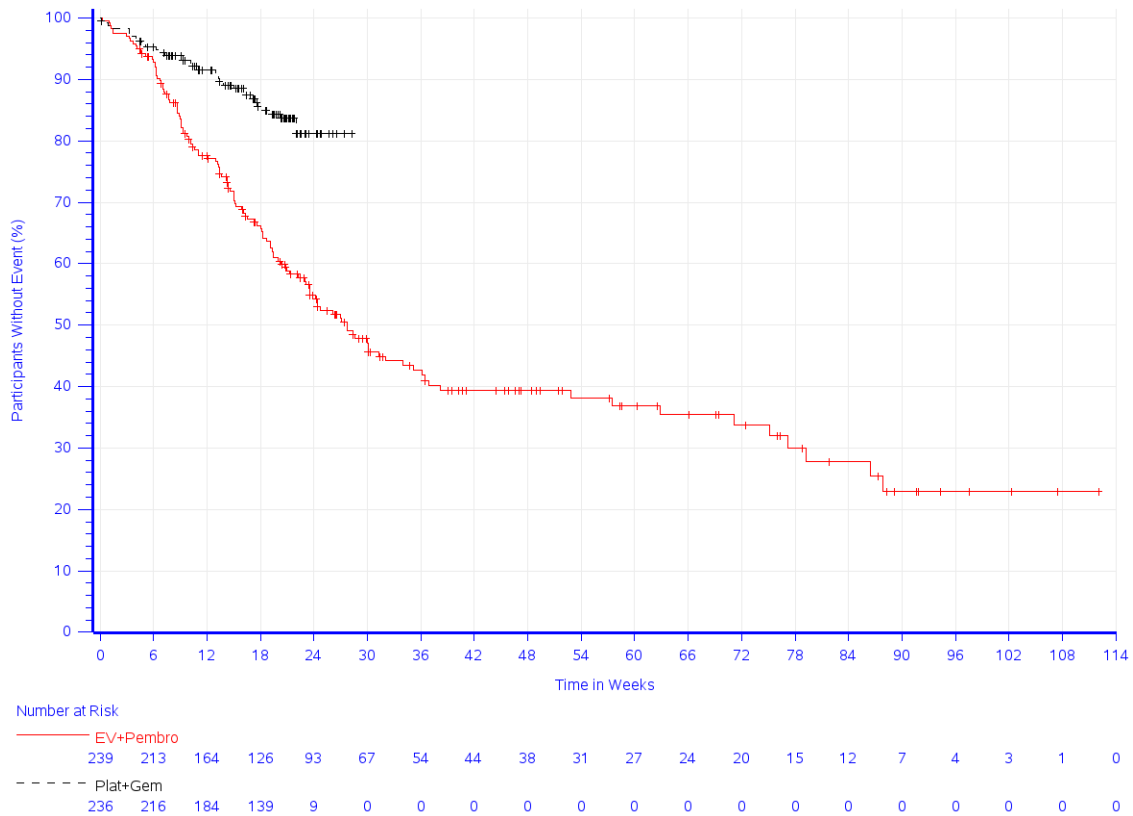
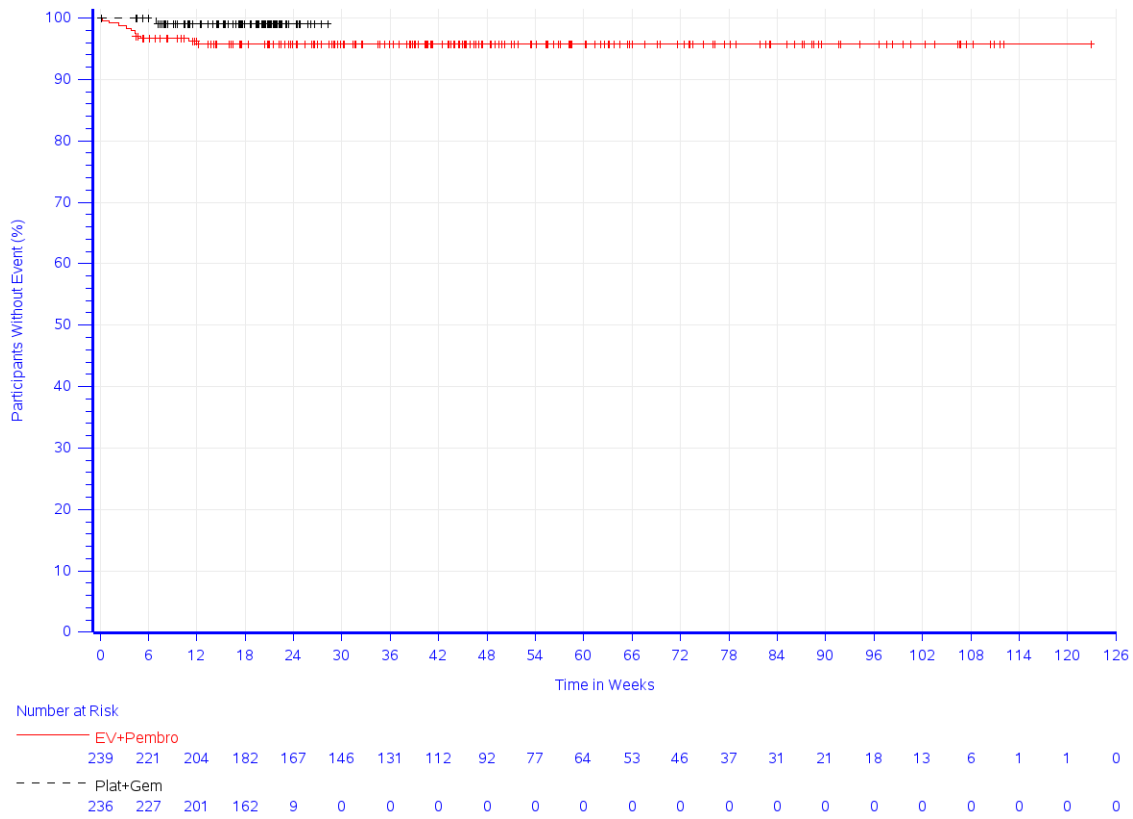


Abbildung 62: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

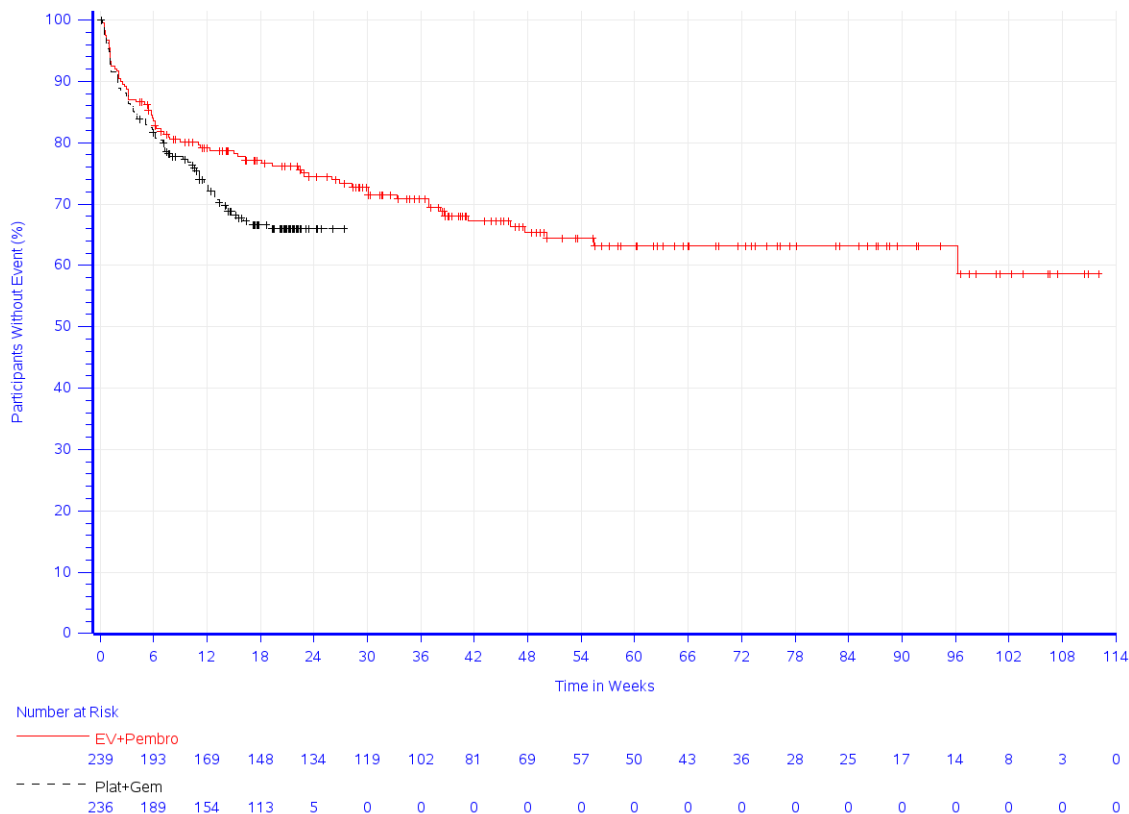


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Taste disorder

Abbildung 63: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Geschmacksstörung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

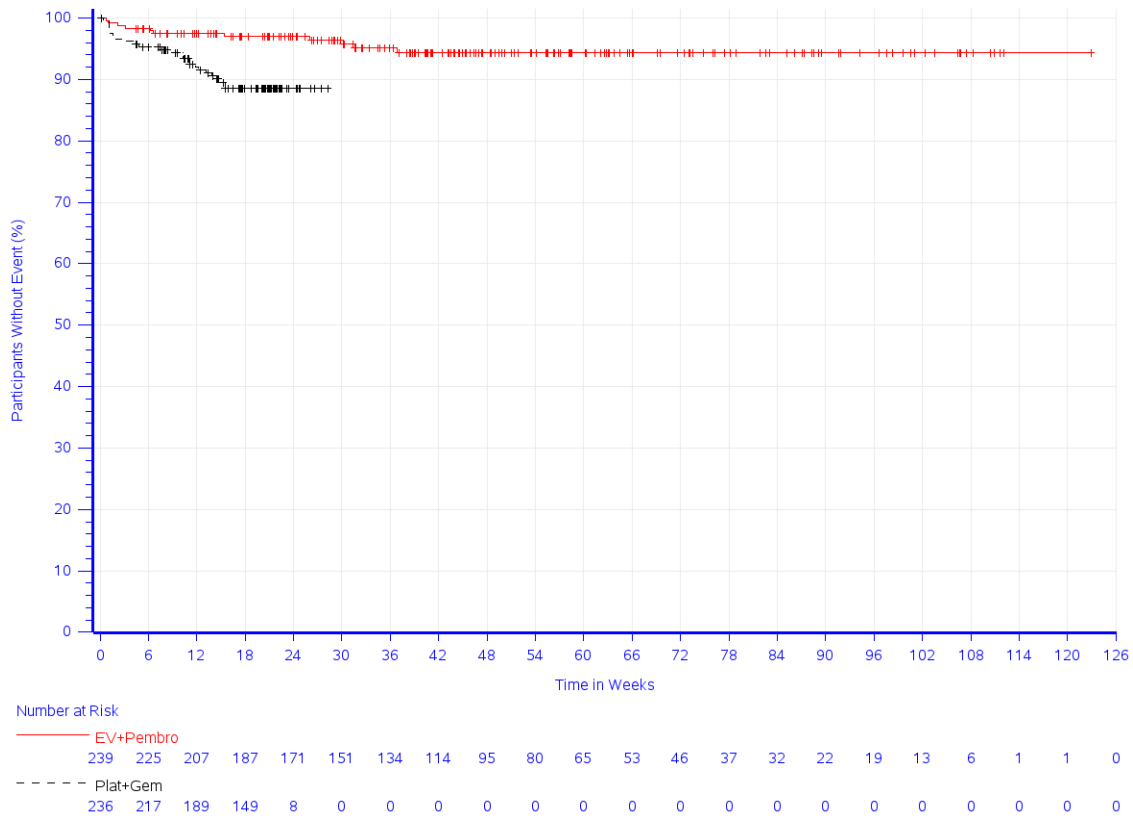
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 64) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,98]; $p = 0,038$; $p_{\text{adj}} = 0,070$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Akute Nierenverletzung (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,12; 0,62]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,007$) (Abbildung 65)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Renal and urinary disorders

Abbildung 64: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Acute kidney injury

Abbildung 65: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Akute Nierenverletzung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Schluckauf (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,09; 0,59]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,007$) (Abbildung 66)
- Pneumonitis (HR [95 %-KI]: 10,29 [1,33; 79,35]; $p = 0,025$; $p_{\text{adj}} = 0,067$) (Abbildung 67)
- Lungenembolie (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,15; 0,97]; $p = 0,043$; $p_{\text{adj}} = 0,102$) (Abbildung 68)

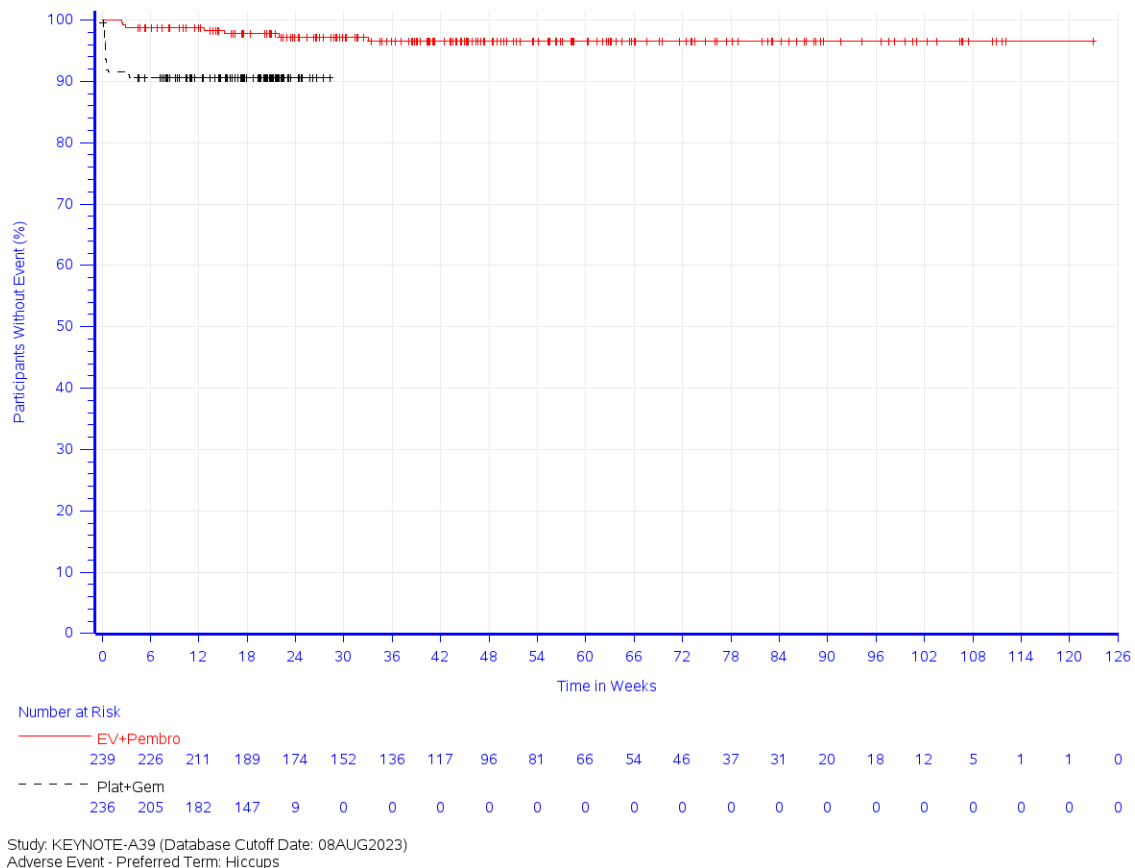


Abbildung 66: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schluckauf für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

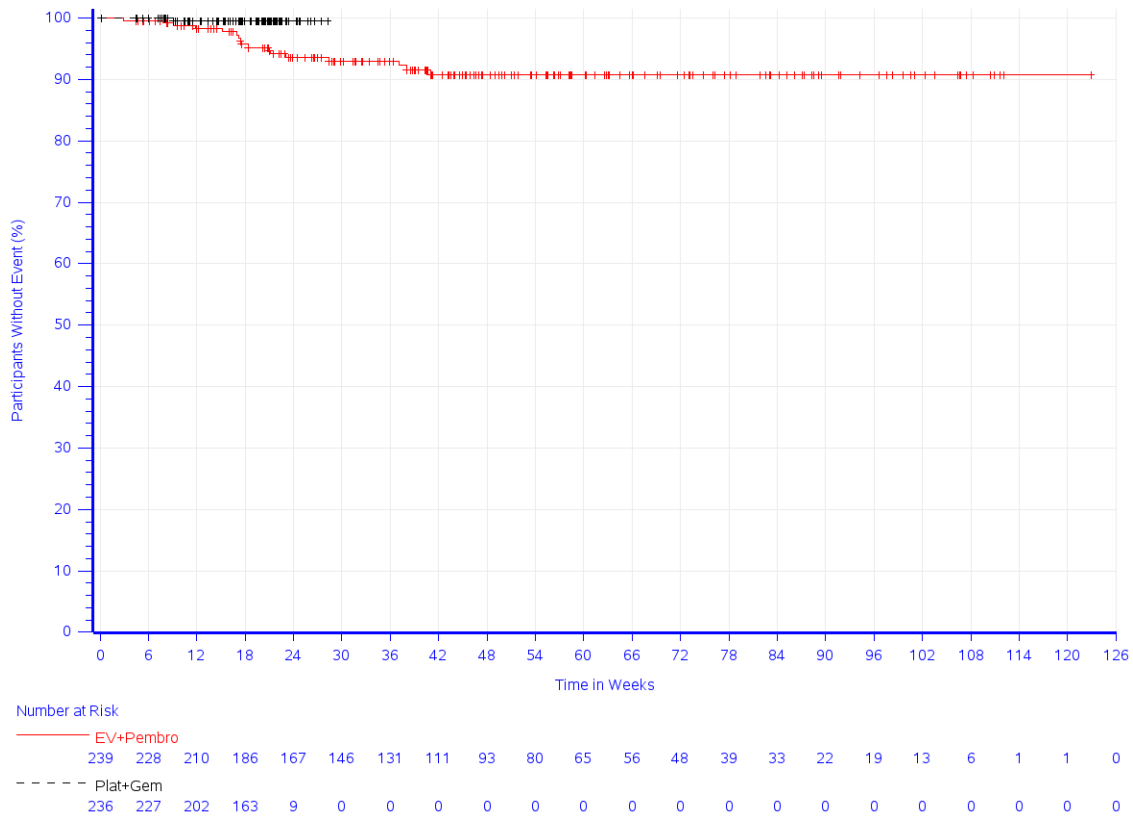
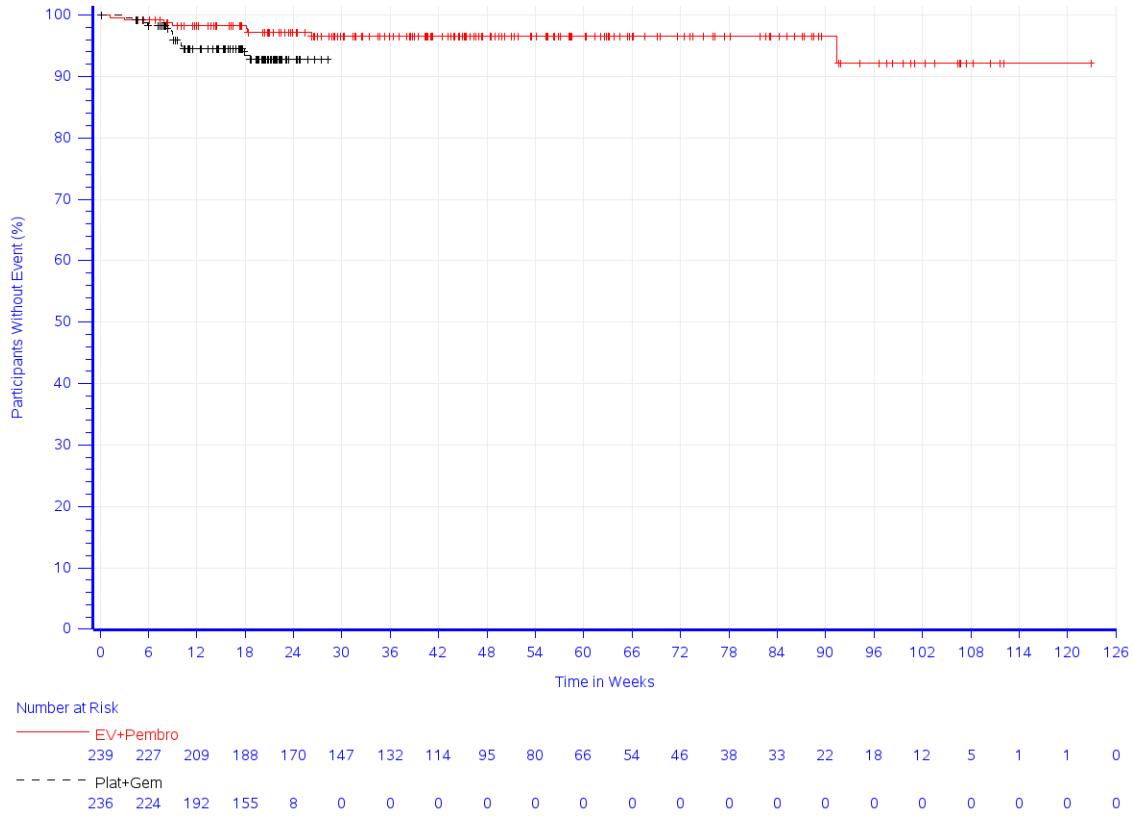


Abbildung 67: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

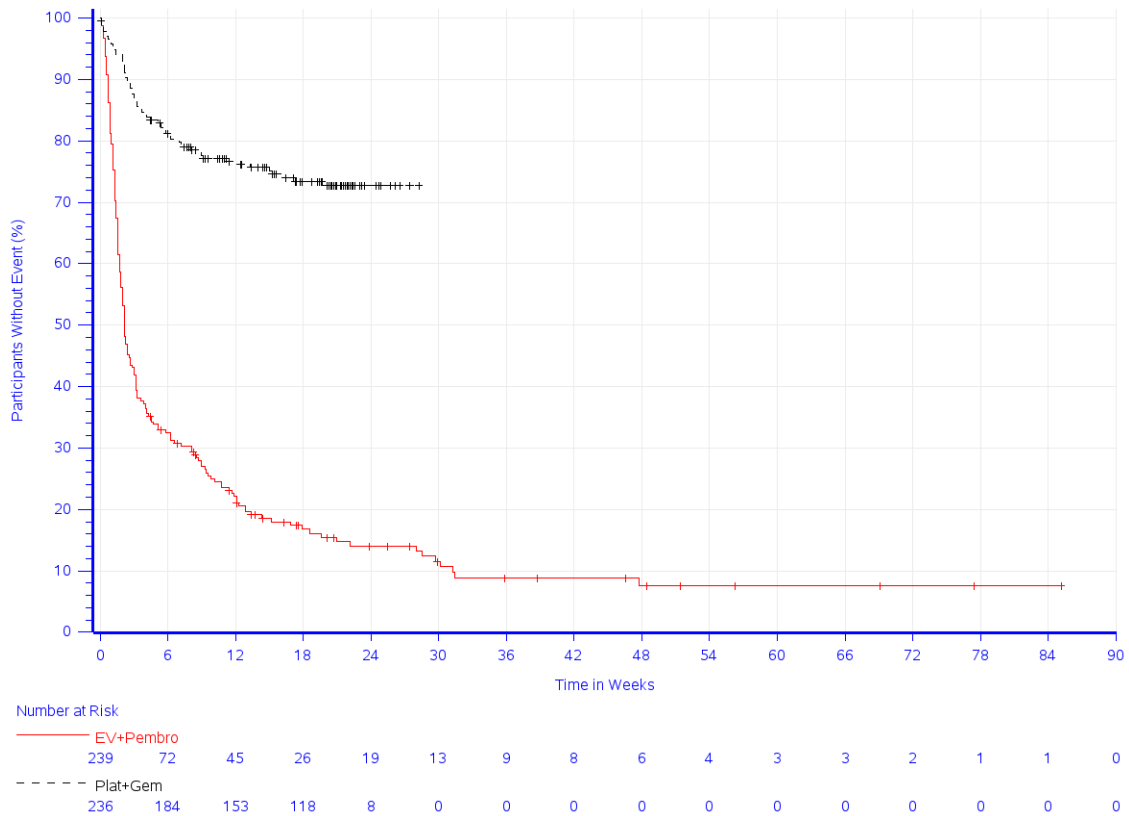


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Pulmonary embolism

Abbildung 68: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Lungenembolie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

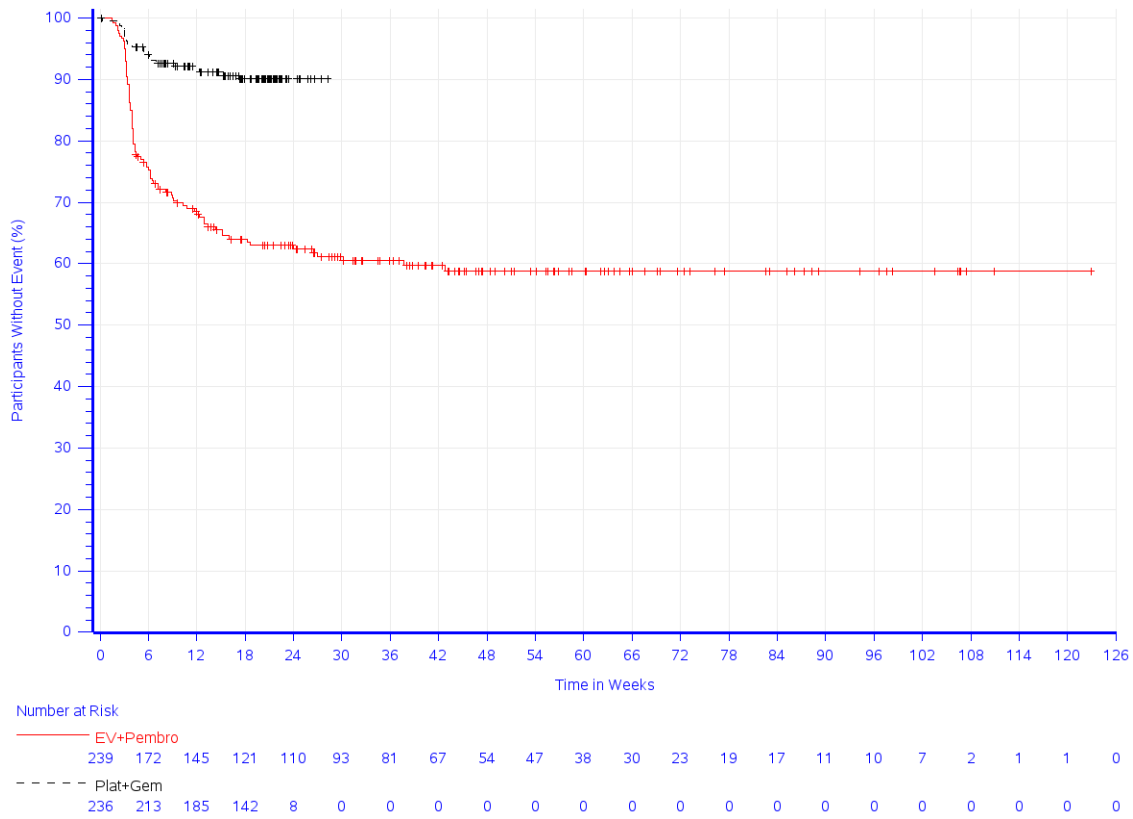
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 69) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 5,88 [4,39; 7,87]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-64):

- Alopezie (HR [95 %-KI]: 4,41 [2,76; 7,04]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 70)
- Blase (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,044$; $p_{\text{adj}} = 0,102$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 71)
- Dermatitis (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,010$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 72)
- Dermatitis bulloes (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,007$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 73)
- Trockene Haut (HR [95 %-KI]: 8,37 [2,97; 23,63]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 74)
- Ekzem (HR [95 %-KI]: 5,42 [1,20; 24,46]; $p = 0,028$; $p_{\text{adj}} = 0,072$) (Abbildung 75)
- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 9,20 [5,15; 16,43]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 76)
- Erythematöser Hautausschlag (HR [95 %-KI]: 5,92 [1,33; 26,47]; $p = 0,020$; $p_{\text{adj}} = 0,055$) (Abbildung 77)
- Makulöser Hautausschlag (HR [95 %-KI]: 10,46 [2,45; 44,63]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,007$) (Abbildung 78)
- Ausschlag makulo-papulös (HR [95 %-KI]: 7,40 [3,68; 14,89]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 79)
- Ausschlag papulös (HR [95 %-KI]: 12,83 [1,68; 98,11]; $p = 0,014$; $p_{\text{adj}} = 0,042$) (Abbildung 80)
- Hauthyperpigmentierung (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,005$; $p_{\text{adj}} = 0,019$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 81)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 69: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Alopecia

Abbildung 70: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopecie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

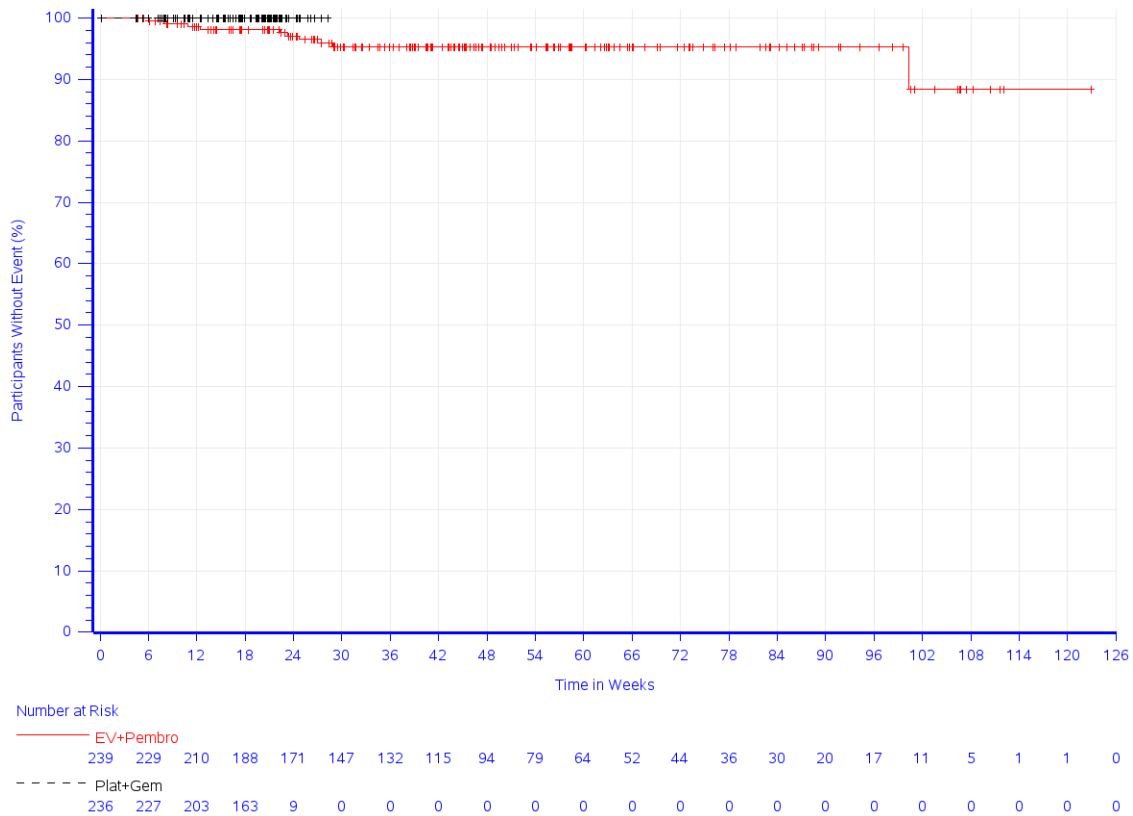
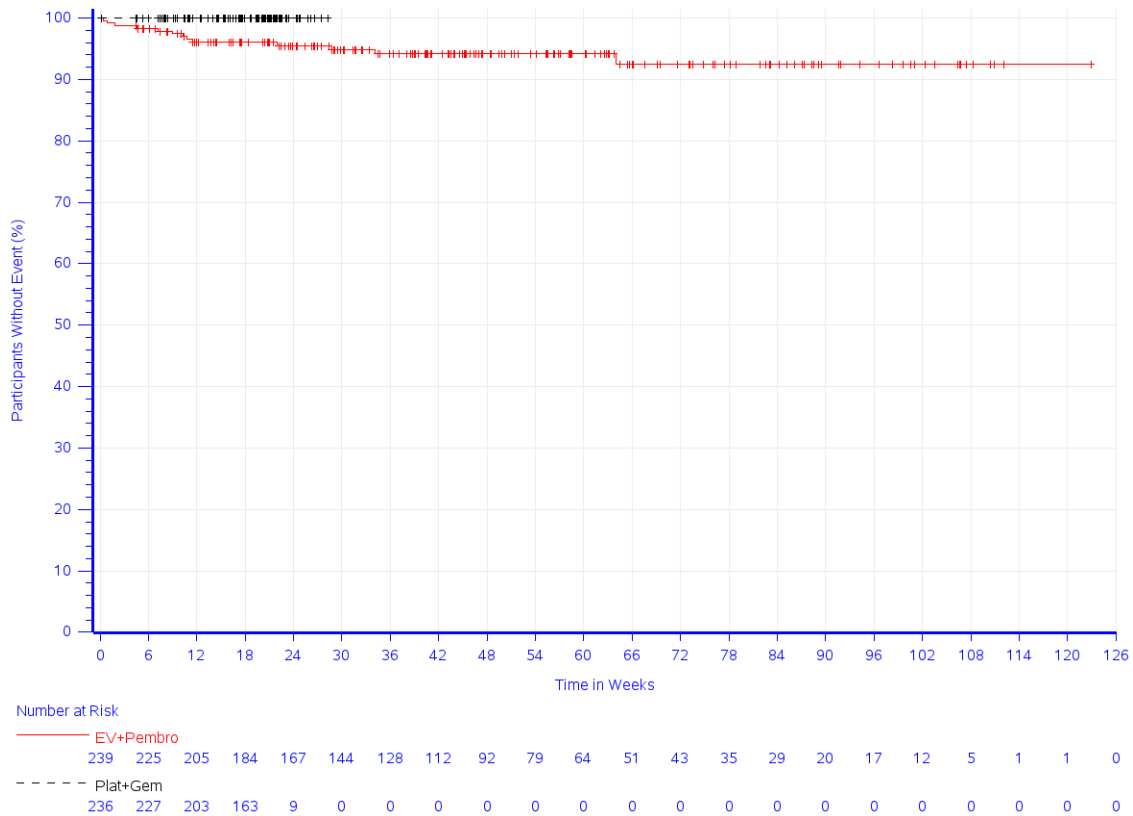
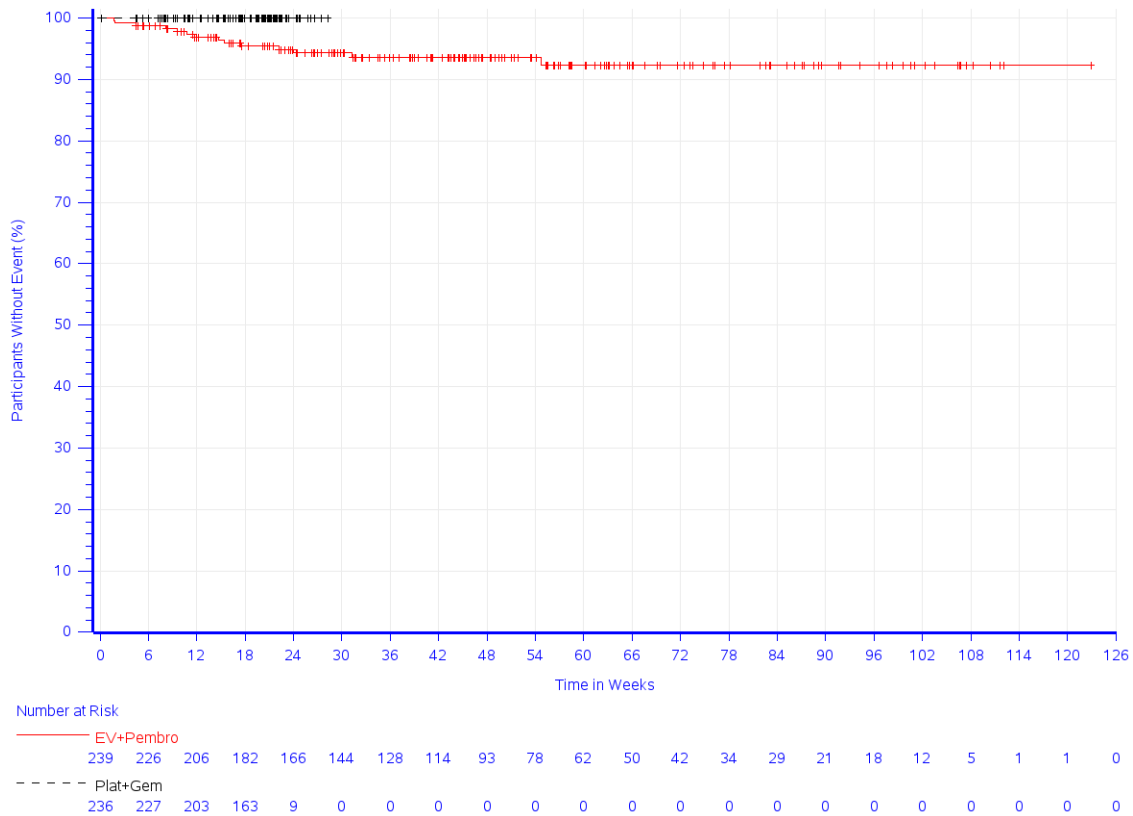


Abbildung 71: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Blase für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



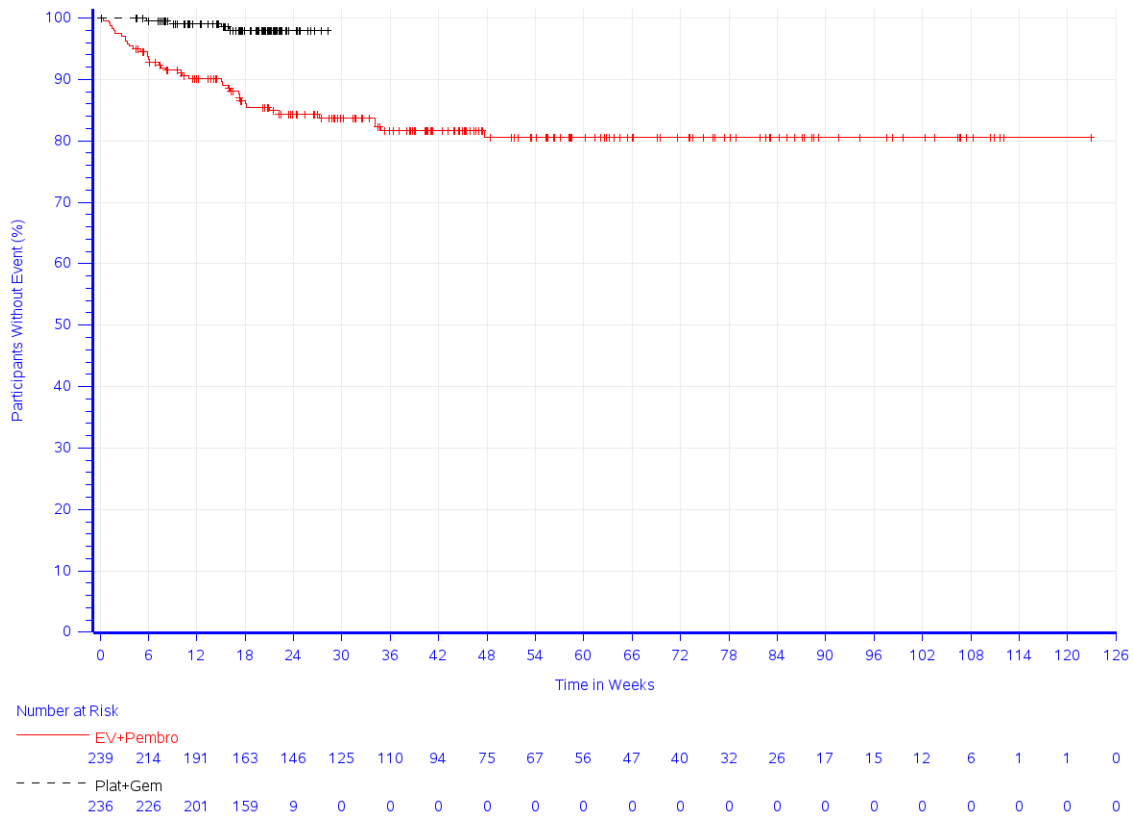
Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dermatitis

Abbildung 72: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dermatitis bullous

Abbildung 73: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis bulloes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dry skin

Abbildung 74: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockene Haut für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

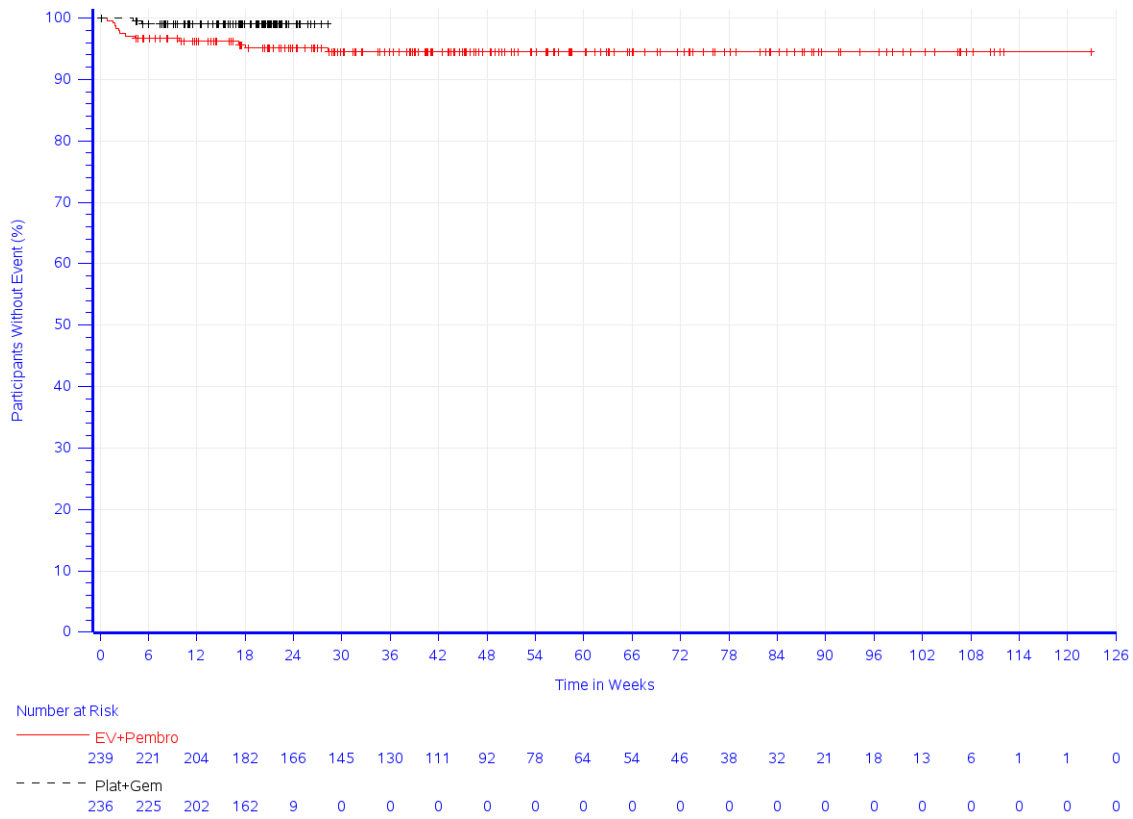
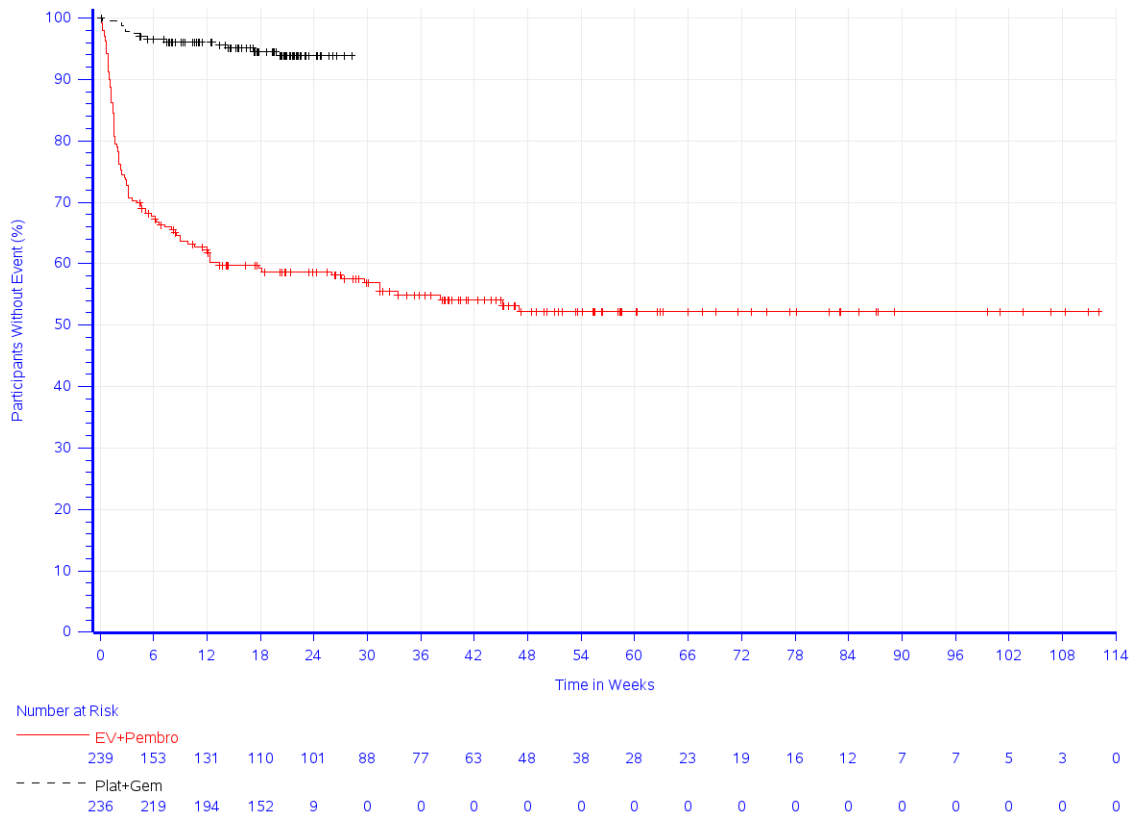
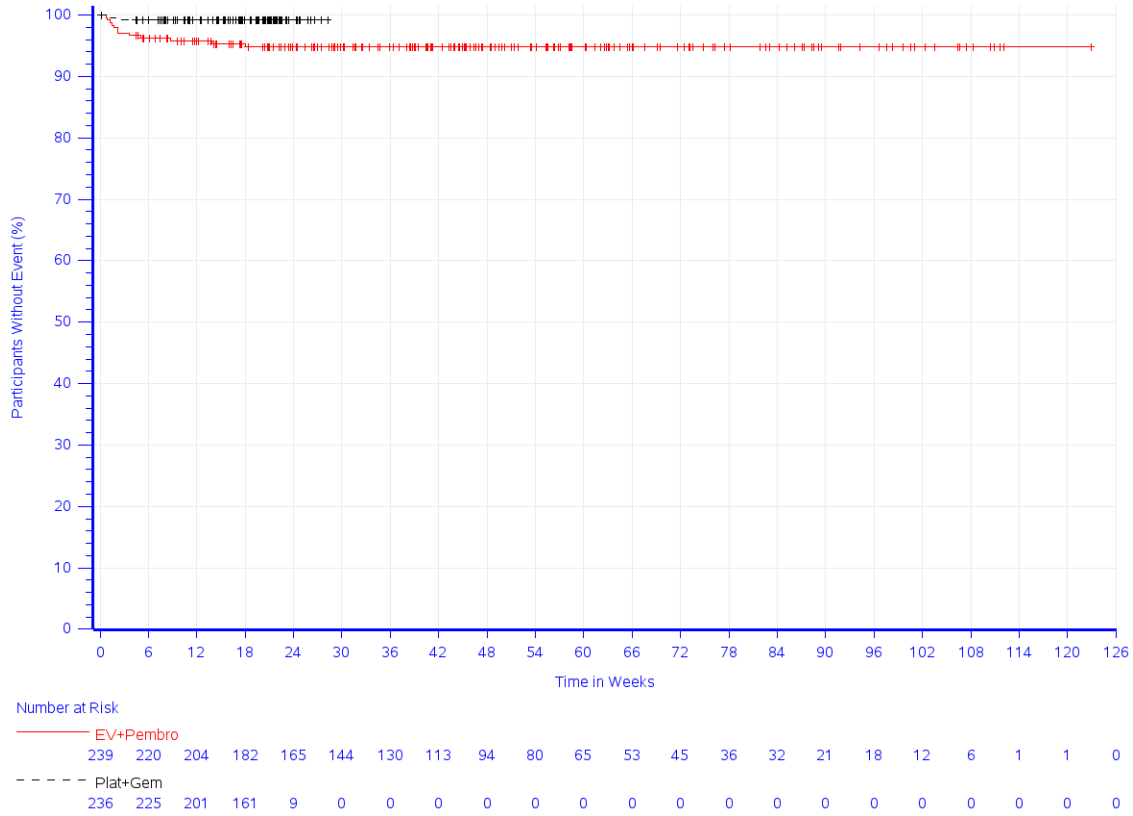


Abbildung 75: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ekzem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

Abbildung 76: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Rash erythematous

Abbildung 77: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erythematöser Hautausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

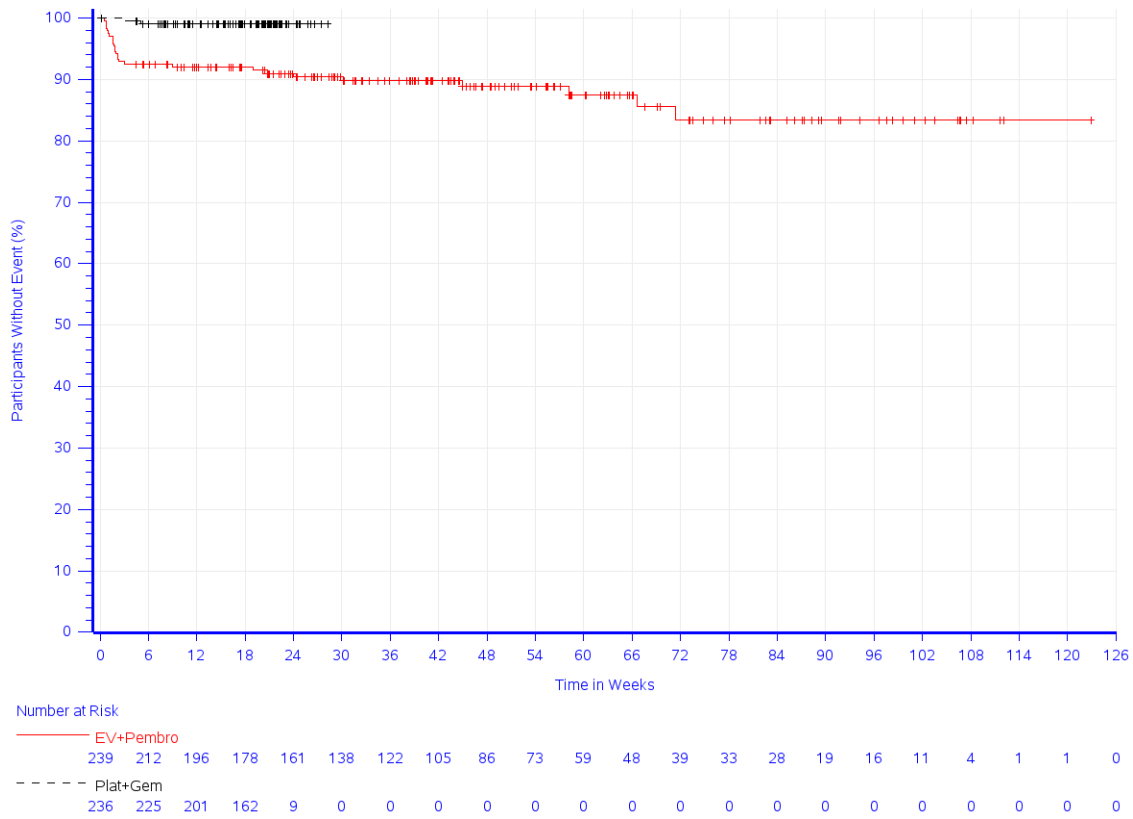


Abbildung 78: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Makulöser Hautausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

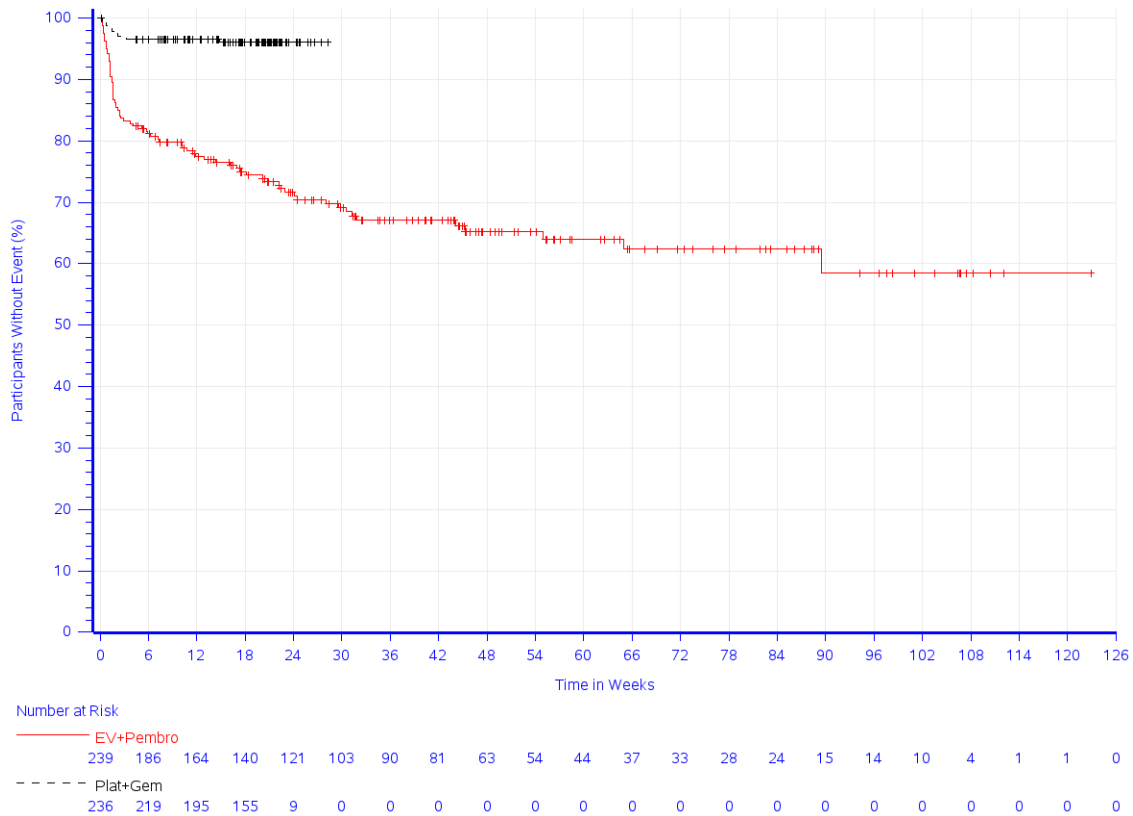


Abbildung 79: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

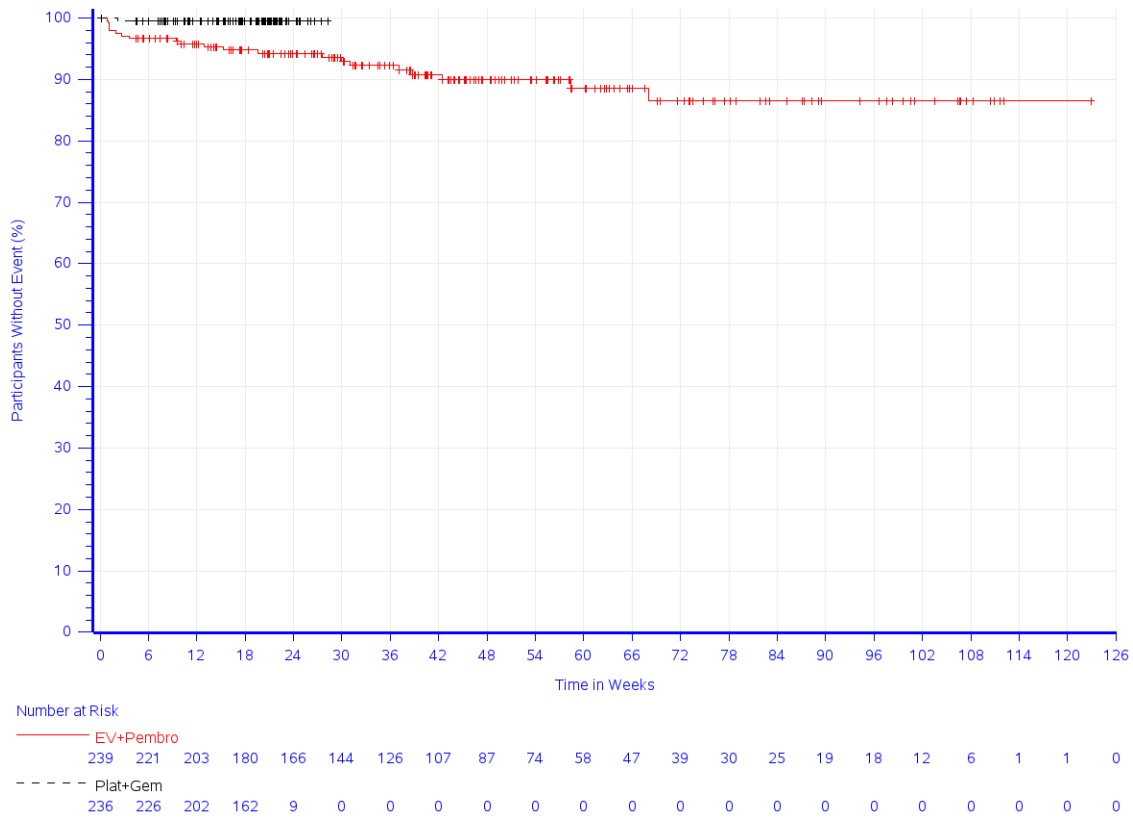
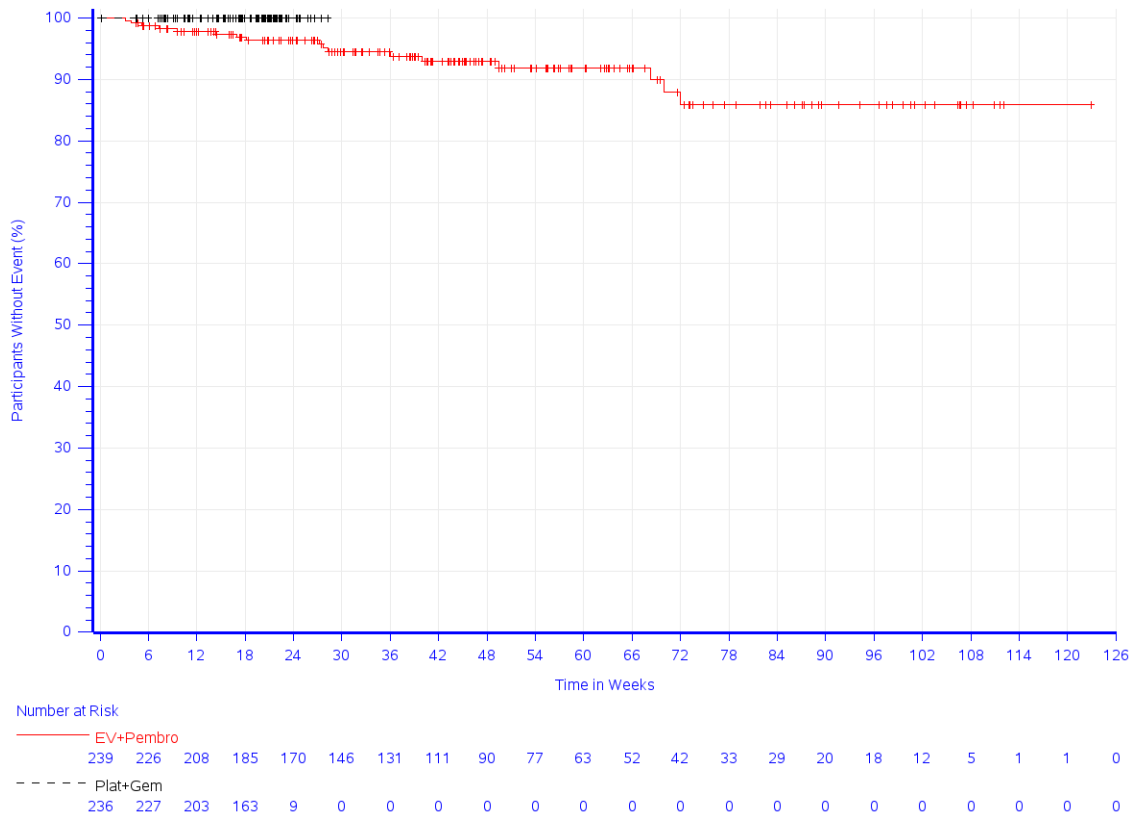


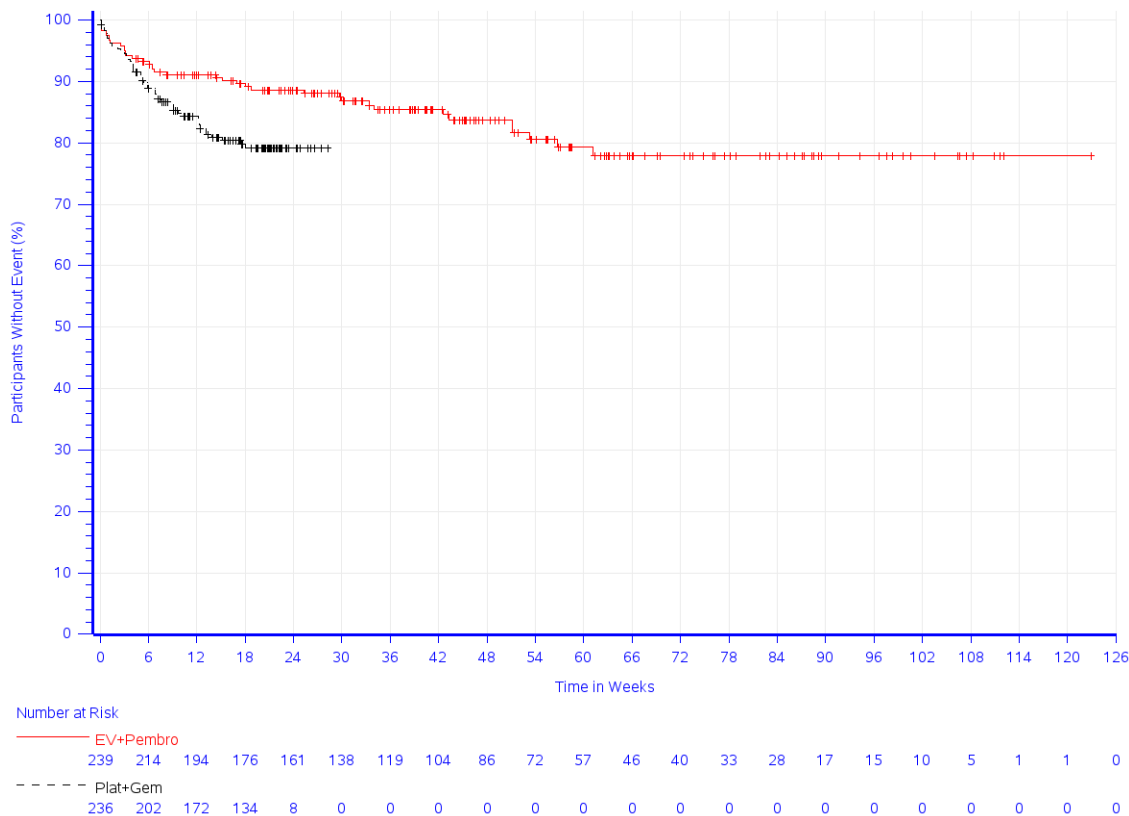
Abbildung 80: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Skin hyperpigmentation

Abbildung 81: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hauthyperpigmentierung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Gefäßkrankungen (Abbildung 82) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,33; 0,86]; p = 0,010; p_{adj} = 0,021) (Tabelle 4-64).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Vascular disorders

Abbildung 82: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,05; 0,55]	0,004	0,011
Anämie	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Herzkrankungen	7 (2,9)	Nicht erreicht [110,7; -]	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,16; 1,38]	0,169	0,254

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,21 [1,29; 7,97]	0,012	0,022
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	39 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,25; 0,74]	0,002	0,010
Harnwegsinfekt	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	17 (7,2)	26,7 [26,7; -]	0,11 [0,03; 0,44]	0,002	0,002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,58; 2,95]	0,513	0,513
Erkrankungen des Nervensystems	11 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,44; 6,96]	0,425	0,479
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	17 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,29; 1,30]	0,204	0,262
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,26 [1,45; 12,53]	0,009	0,019
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,005

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe wird 'n.a.' berichtet
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 83) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,05; 0,55]; $p = 0,004$; $p_{adj} = 0,015$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-65):

- Anämie (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{adj} = 0,003$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 84)

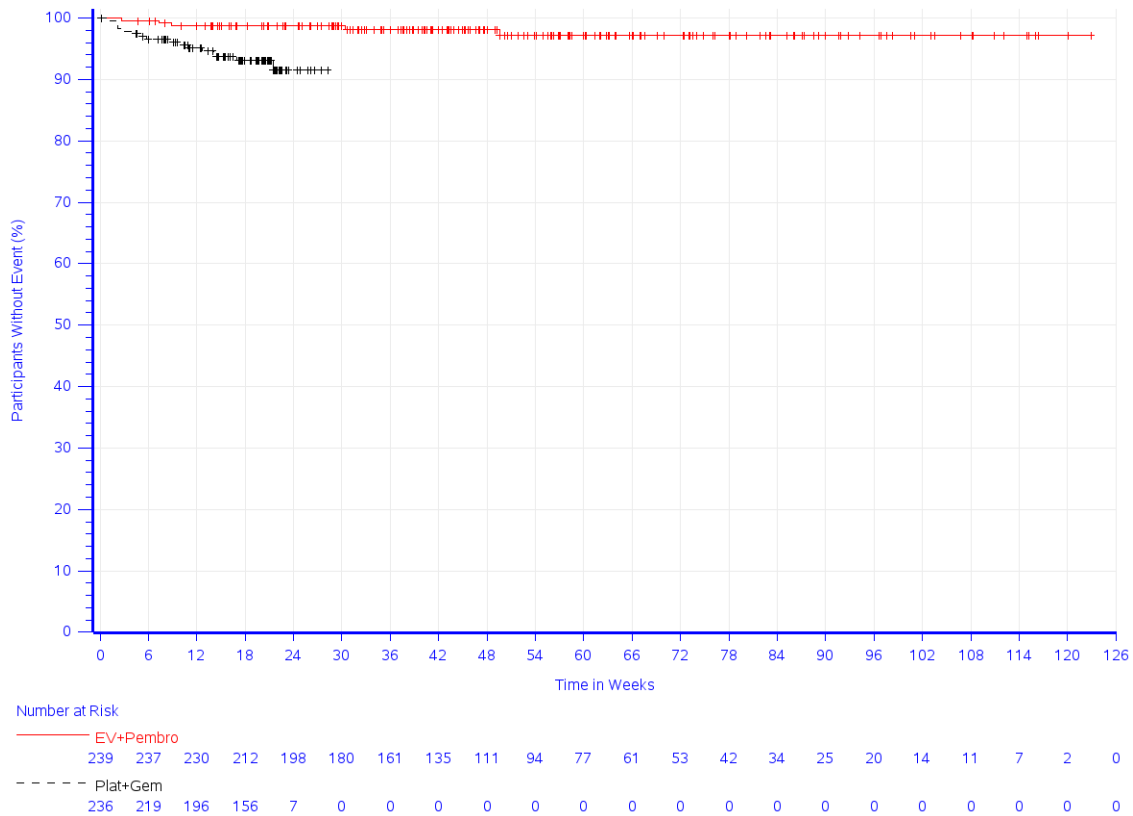
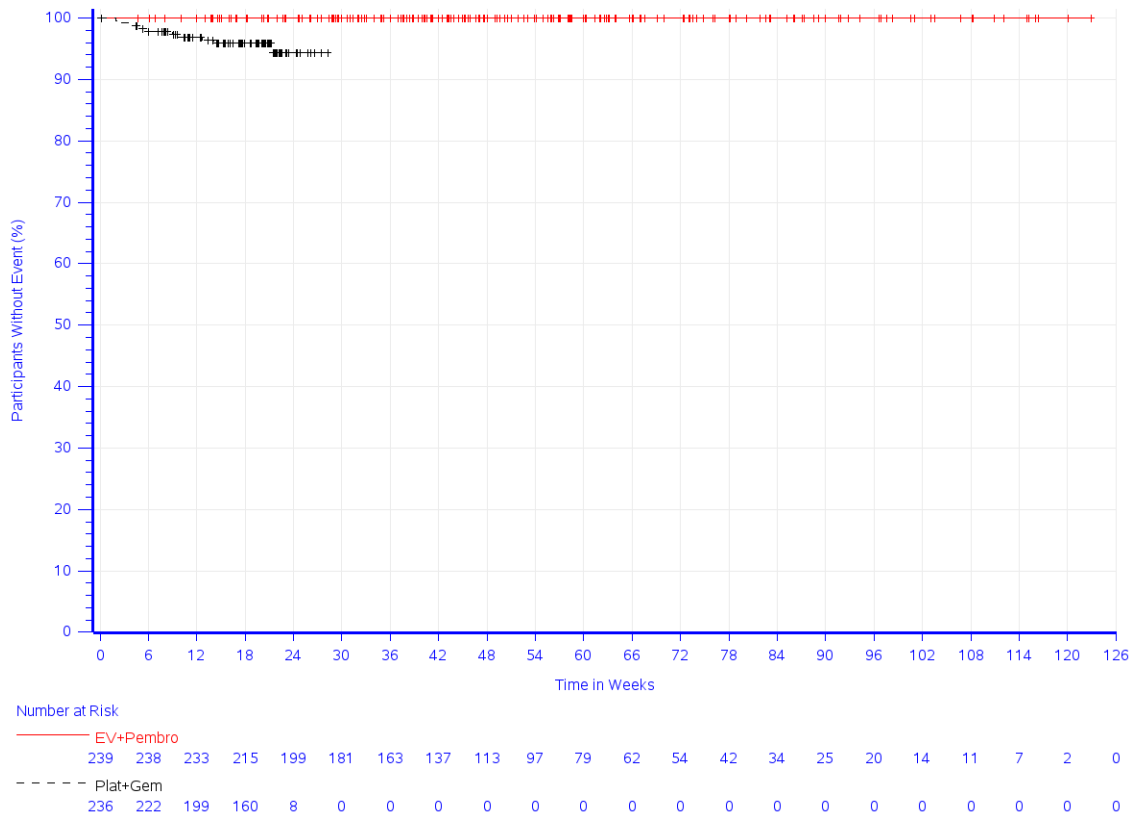


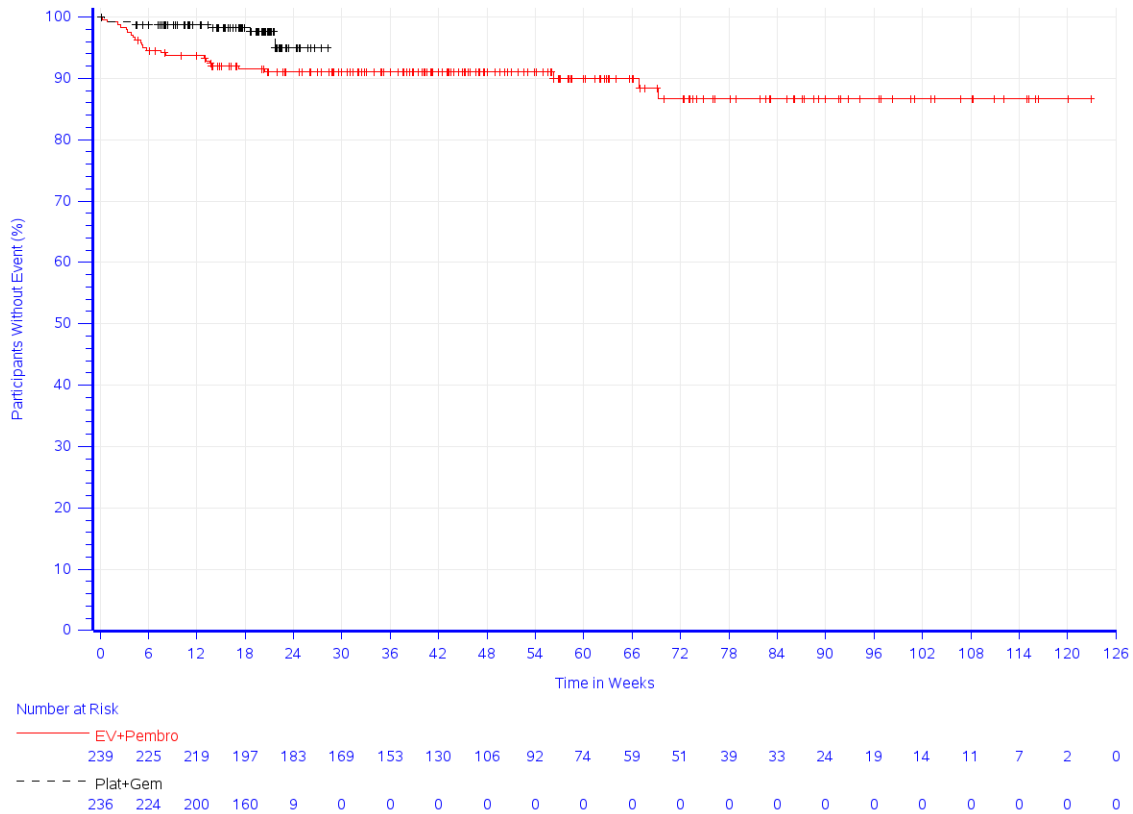
Abbildung 83: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Serious Adverse Event - Preferred Term: Anaemia

Abbildung 84: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 85) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 3,21 [1,29; 7,97]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,029$) (Tabelle 4-65).

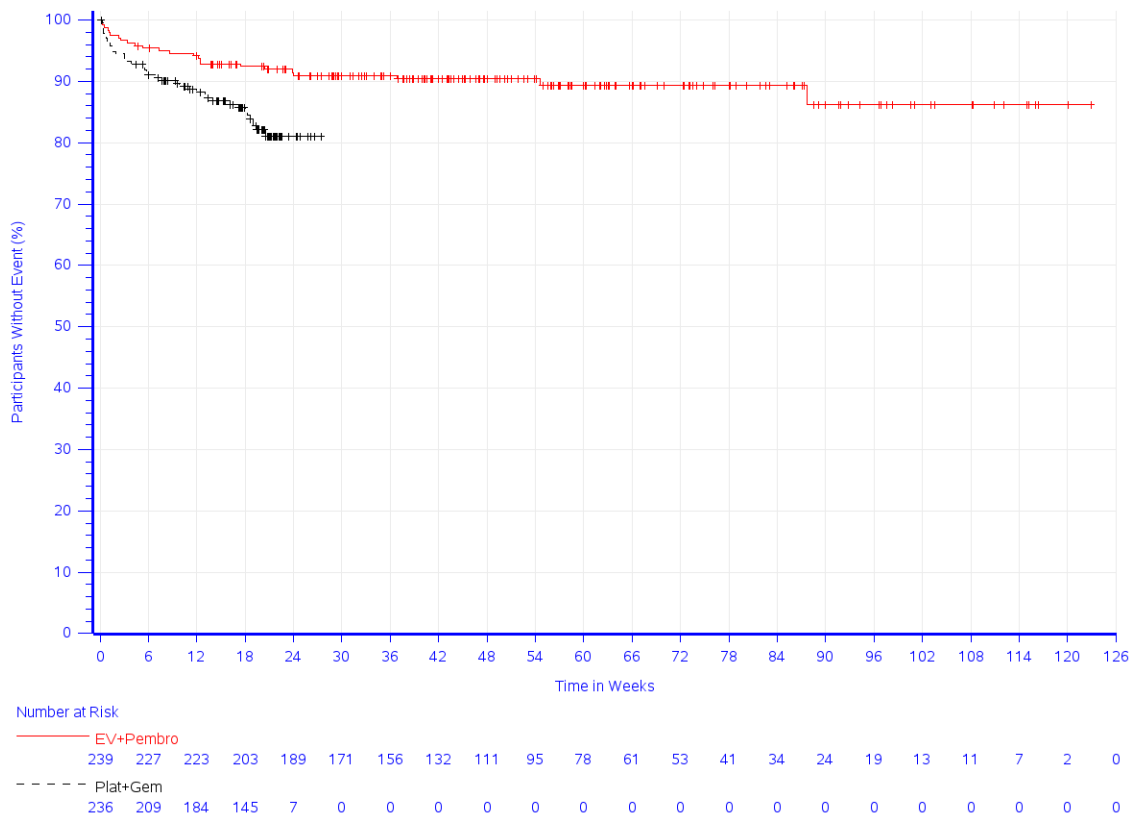


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Gastrointestinal disorders

Abbildung 85: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 86) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,25; 0,74]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,013$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-65):

- Harnwegsinfektion (HR [95 %-KI]: 0,11. [0,03; 0,44]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) (Abbildung 87)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Serious Adverse Event - System Organ Class: Infections and Infestations

Abbildung 86: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

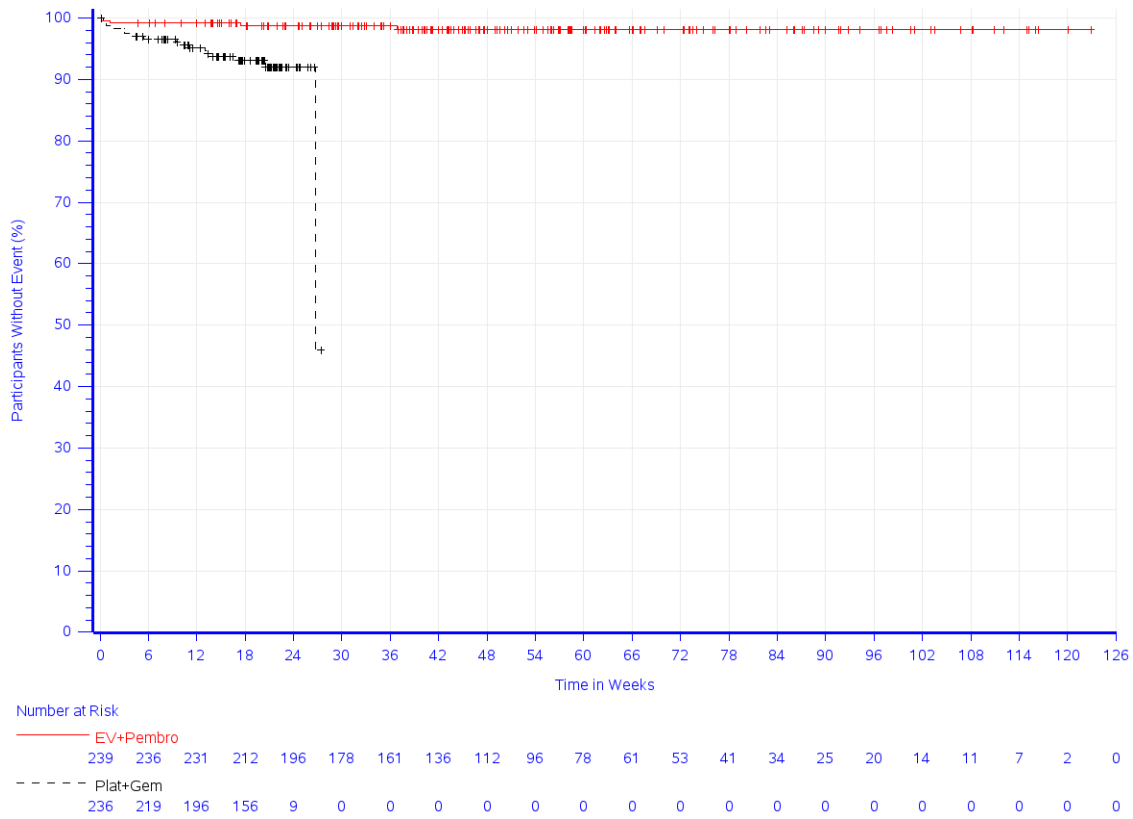
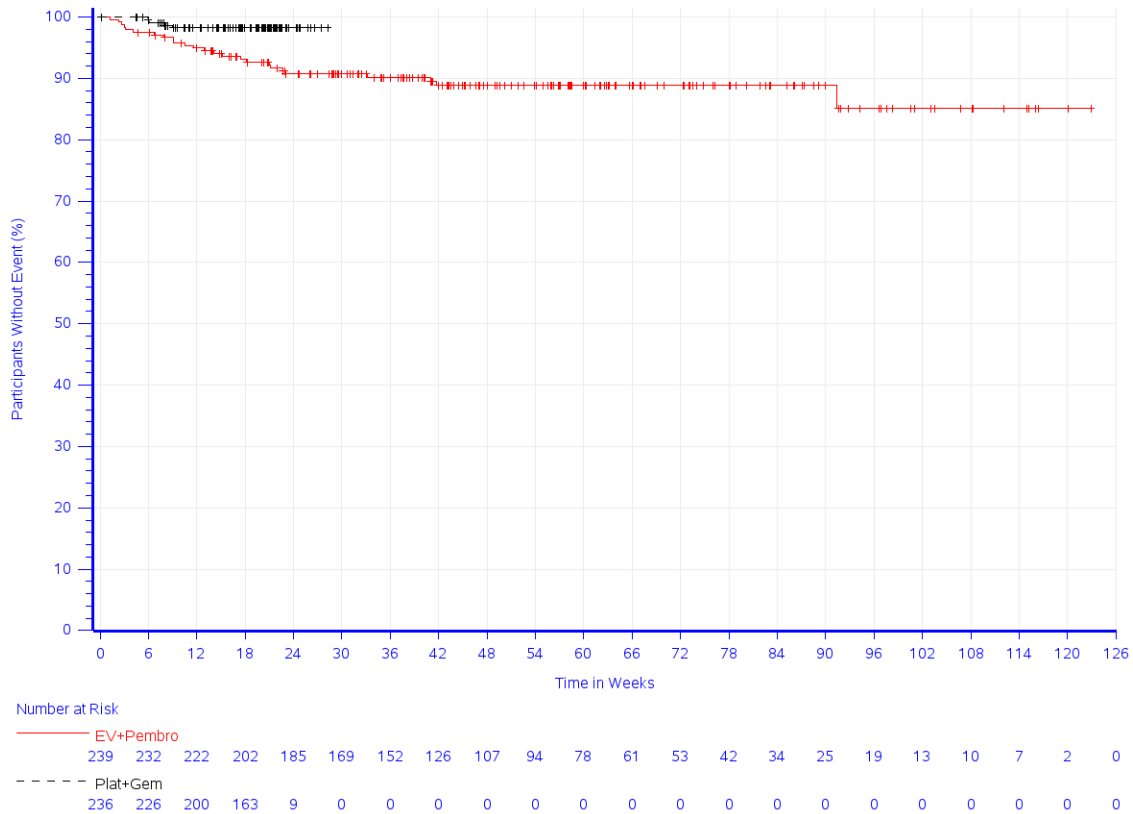


Abbildung 87: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 88) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 4,26 [1,45; 12,53]; p = 0,009; p_{adj} = 0,026) (Tabelle 4-65).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbildung 88: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	110 (46,6)	21,4 [13,0; -]	0,08 [0,05; 0,15]	< 0,001	< 0,001
Anämie	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	68 (28,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,03 [0,01; 0,11]	< 0,001	< 0,001

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Neutropenie	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	52 (22,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,13 [0,06; 0,28]	< 0,001	< 0,001
Thrombozytopenie	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	28 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,06 [0,02; 0,27]	< 0,001	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	17 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,36 [0,73; 2,53]	0,335	0,445
Diarrhoe	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	4,34 [0,94; 20,09]	0,060	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	24 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,14; 0,67]	0,003	0,013
Erschöpfung	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,10; 0,92]	0,036	0,036
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	39 (16,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,87]	0,013	0,035
Harnwegsinfekt	8 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	19 (8,1)	26,7 [26,7; -]	0,32 [0,13; 0,76]	0,010	0,011
Untersuchungen	33 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	34 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,32; 0,96]	0,034	0,075
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	21 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,06; 0,51]	0,001	0,002
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	12 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	25 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,82; 2,30]	0,227	0,416
Hyperglykaemie	20 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	7,68 [1,76; 33,49]	0,007	0,009
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	8 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,21; 1,88]	0,404	0,445
Erkrankungen des Nervensystems	23 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [0,53; 4,76]	0,402	0,445
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	16 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,33; 1,46]	0,331	0,445
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,13 [0,55; 2,36]	0,738	0,738
Lungenembolie	5 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,08; 1,05]	0,060	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Ausschlag makulo-papuloes	16 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,002

a: Datenschnitt: 08. August 2023

b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

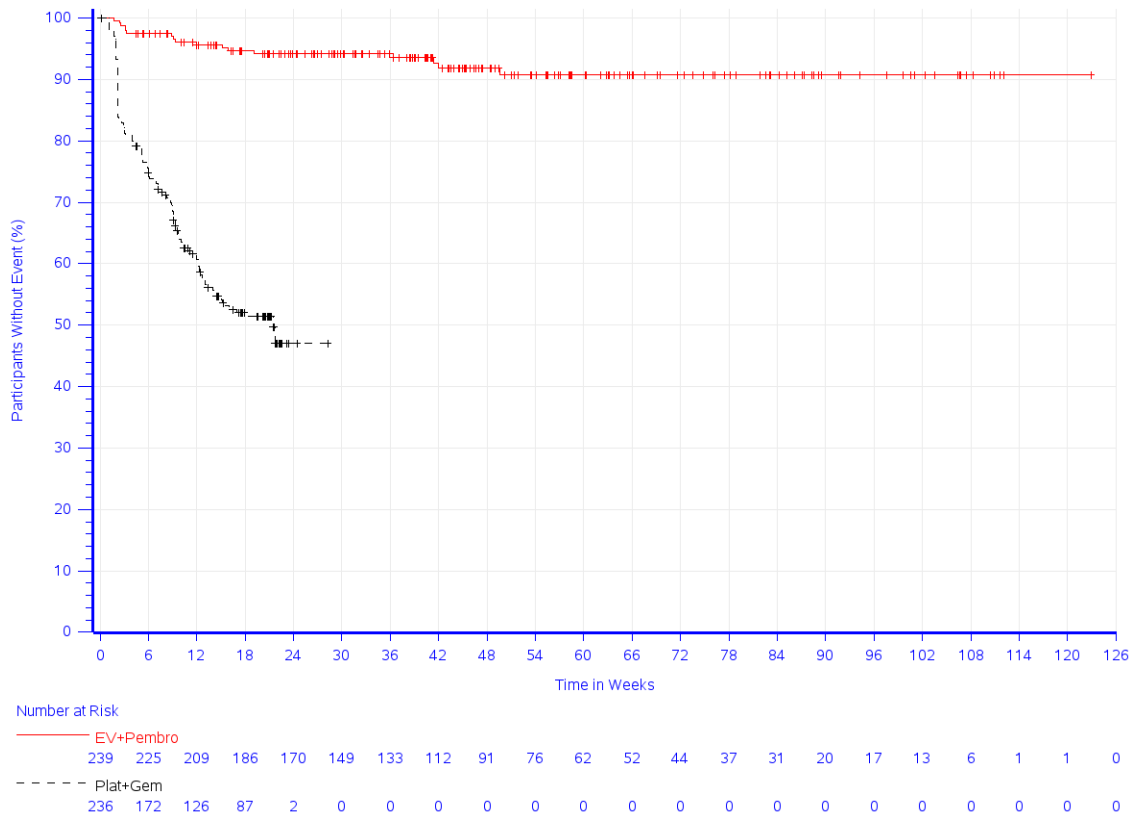
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Ereignis in mindestens einer

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =239)		Plat+Gem (N ^b =236)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Behandlungsgruppe wird 'n.a.' berichtet							
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)							
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren							
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 89) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,05; 0,15]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,03 [0,01; 0,11]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 90)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,06; 0,28]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 91)
- Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,02; 0,27]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 92)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Severe Adverse Event - System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

Abbildung 89: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

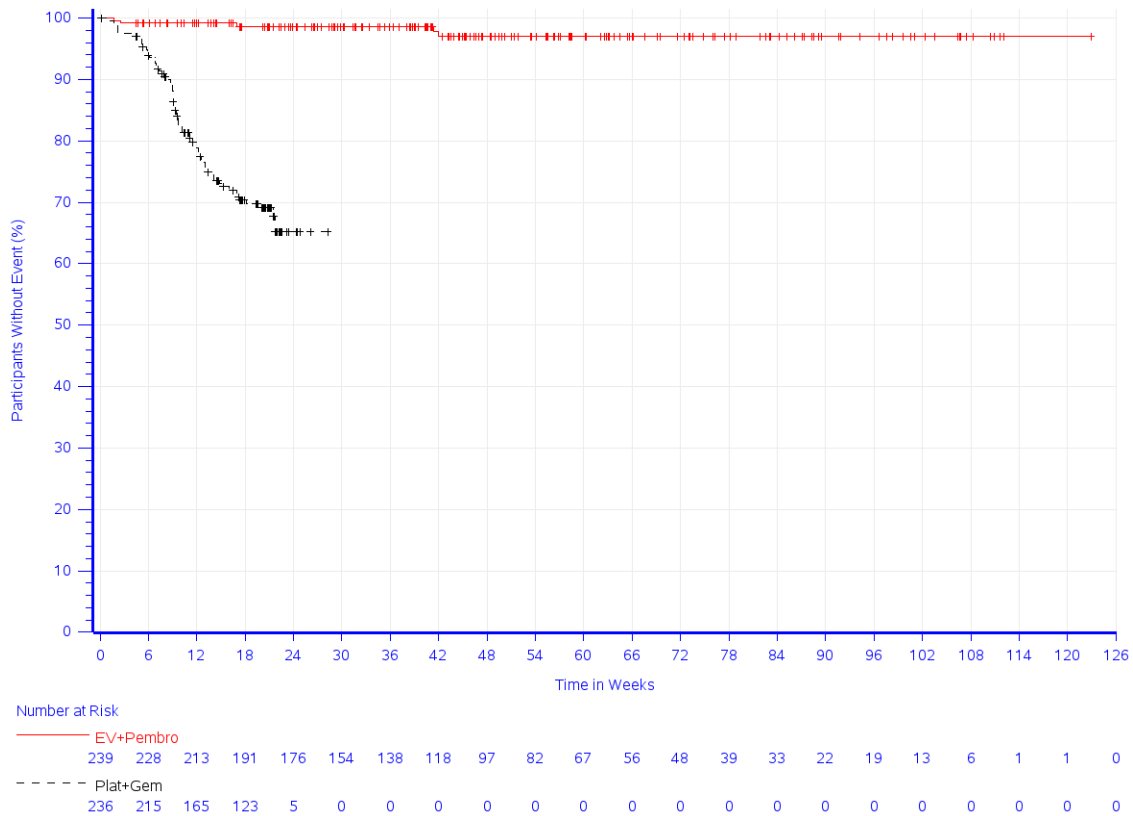


Abbildung 90: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

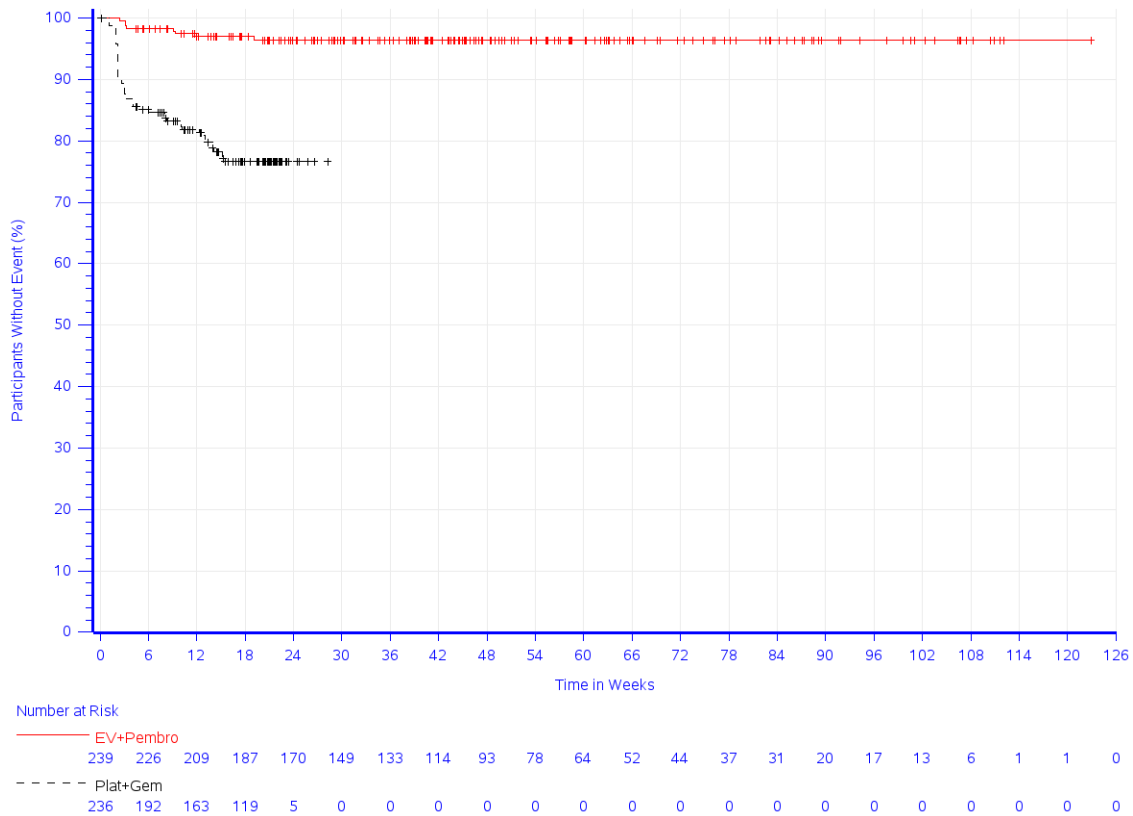


Abbildung 91: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

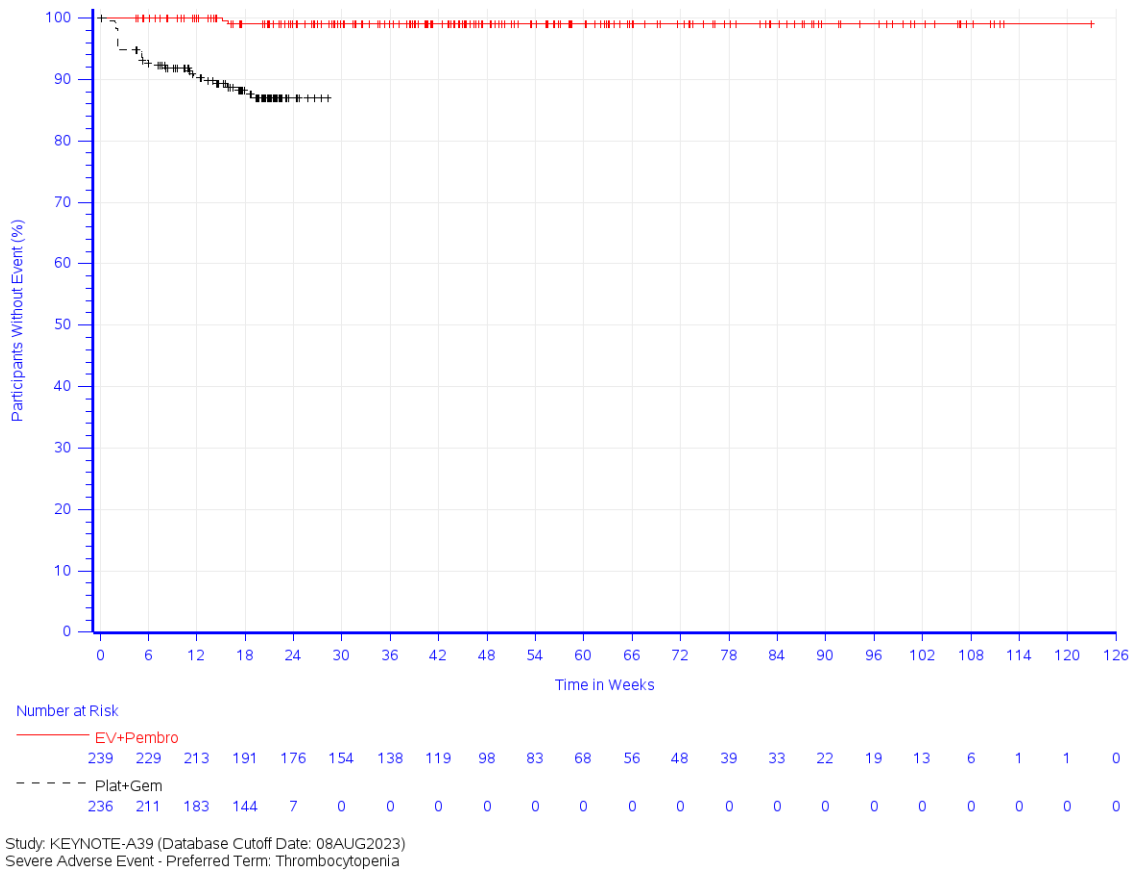
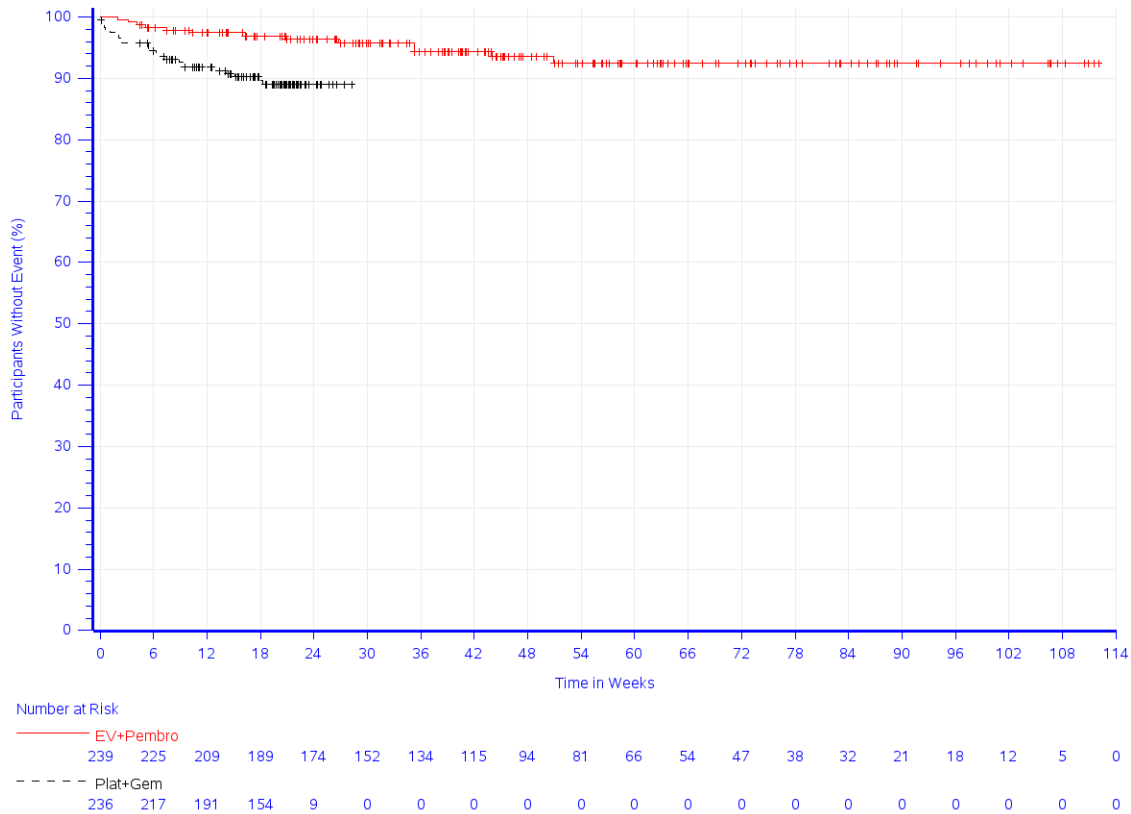


Abbildung 92: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

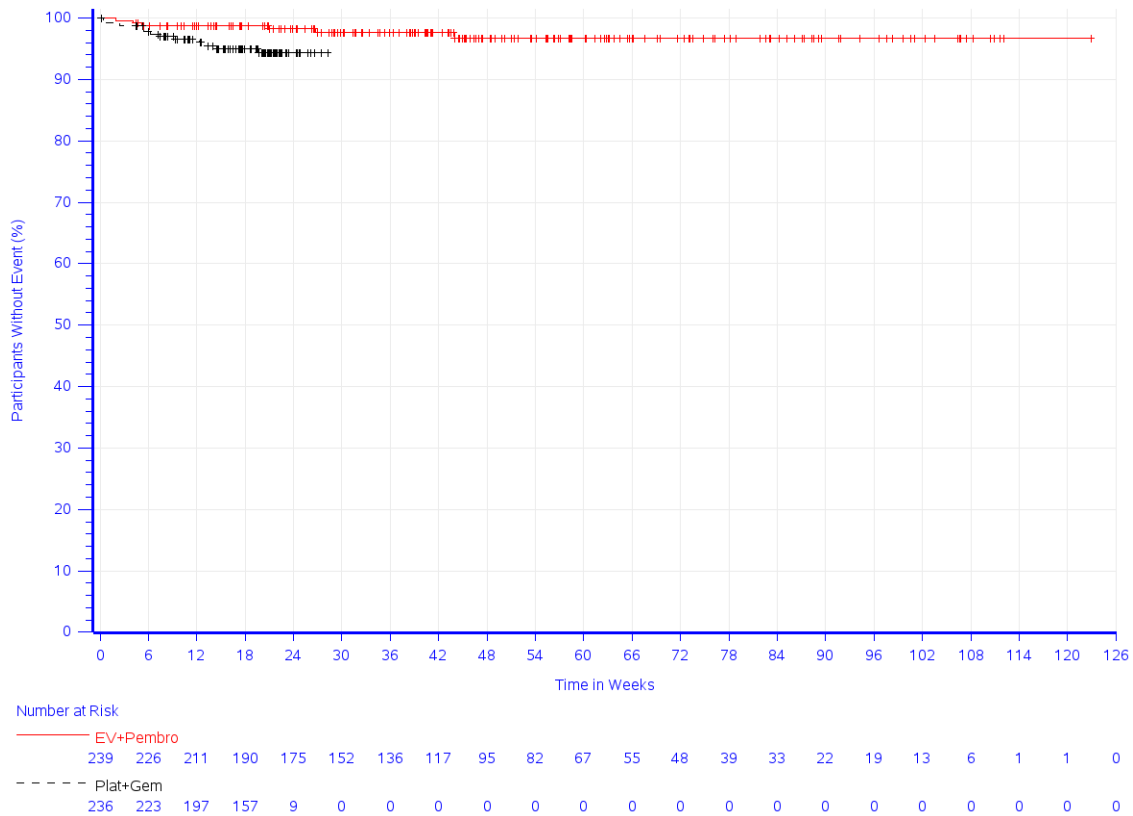
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 93) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,14; 0,67]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,016$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Erschöpfung (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,92]; $p = 0,036$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 94)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

Abbildung 93: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

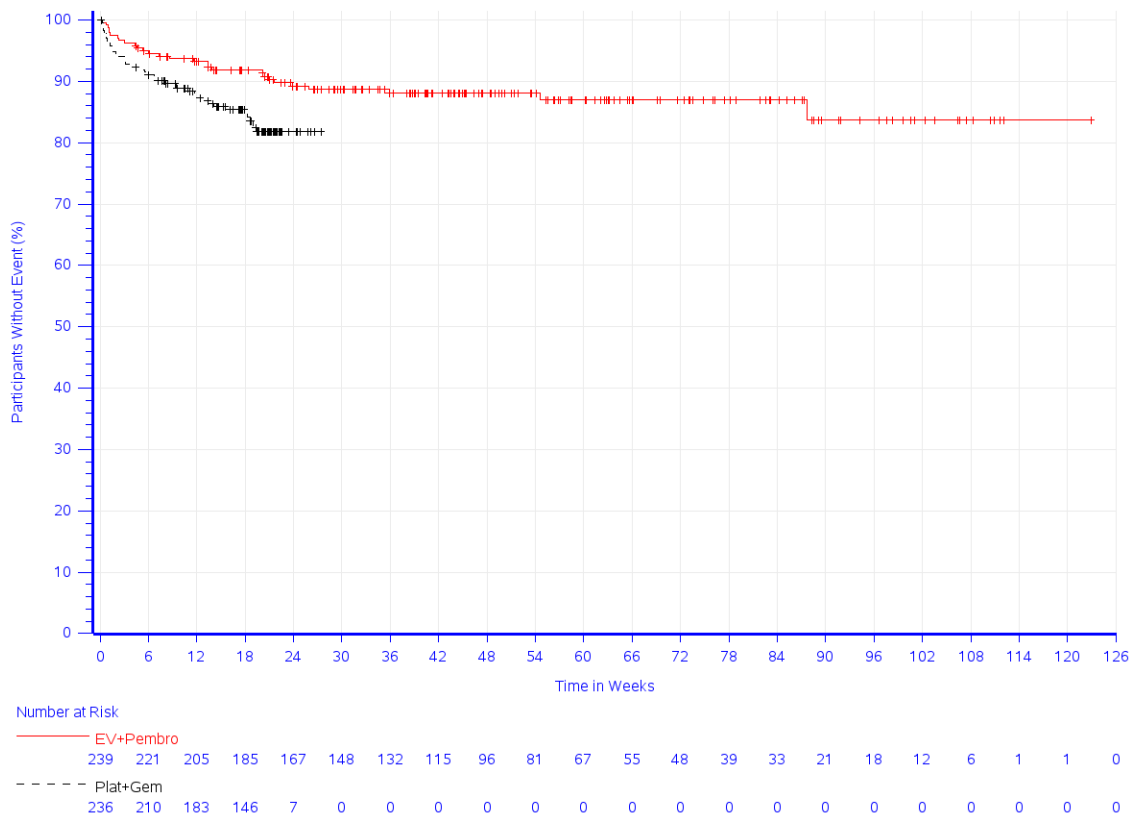


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Severe Adverse Event - Preferred Term: Fatigue

Abbildung 94: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erschöpfung für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 95) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,31; 0,87]; $p = 0,013$; $p_{\text{adj}} = 0,044$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Harnwegsinfektion (HR [95 %-KI]: 0,32. [0,13; 0,76]; $p = 0,010$; $p_{\text{adj}} = 0,017$) (Abbildung 96)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event - System Organ Class: Infections and Infestations

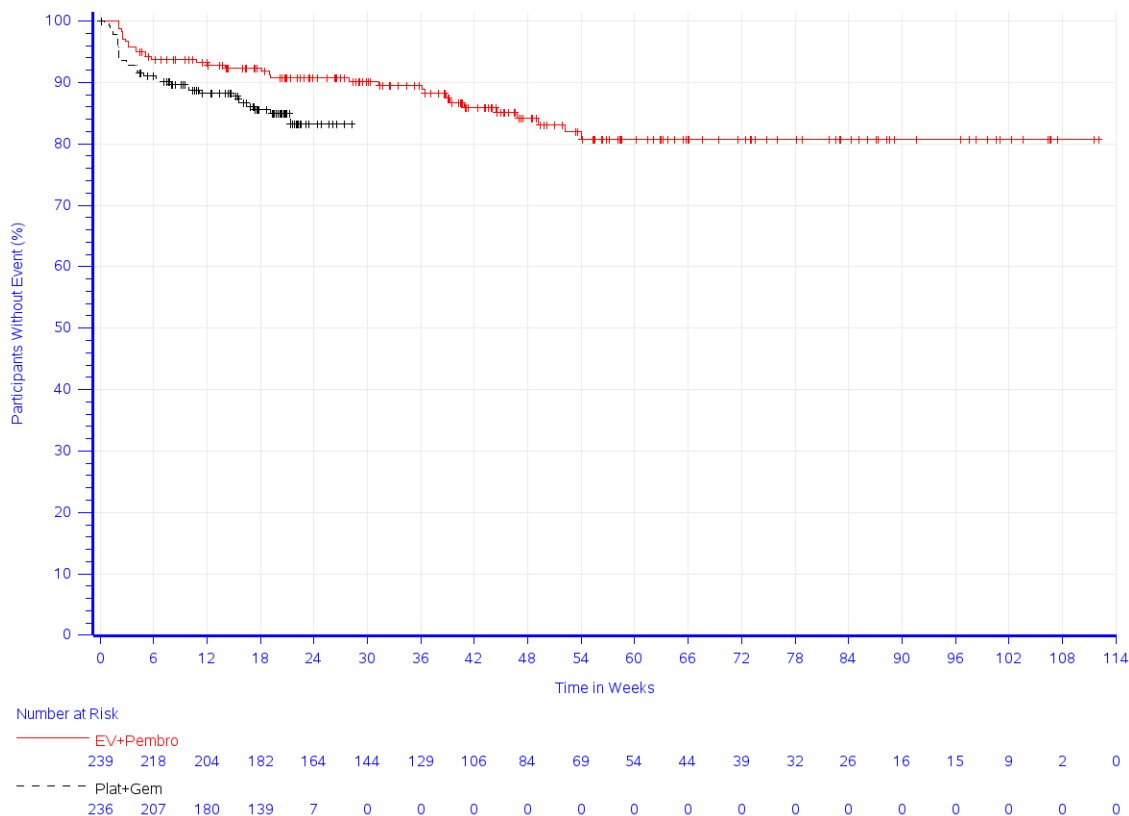
Abbildung 95: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Abbildung 96: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Harnwegsinfektion für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 97) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,32; 0,96]; $p = 0,034$; $p_{\text{adj}} = 0,096$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,06; 0,51]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) (Abbildung 98)
- Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 99)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event - System Organ Class: Investigations

Abbildung 97: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

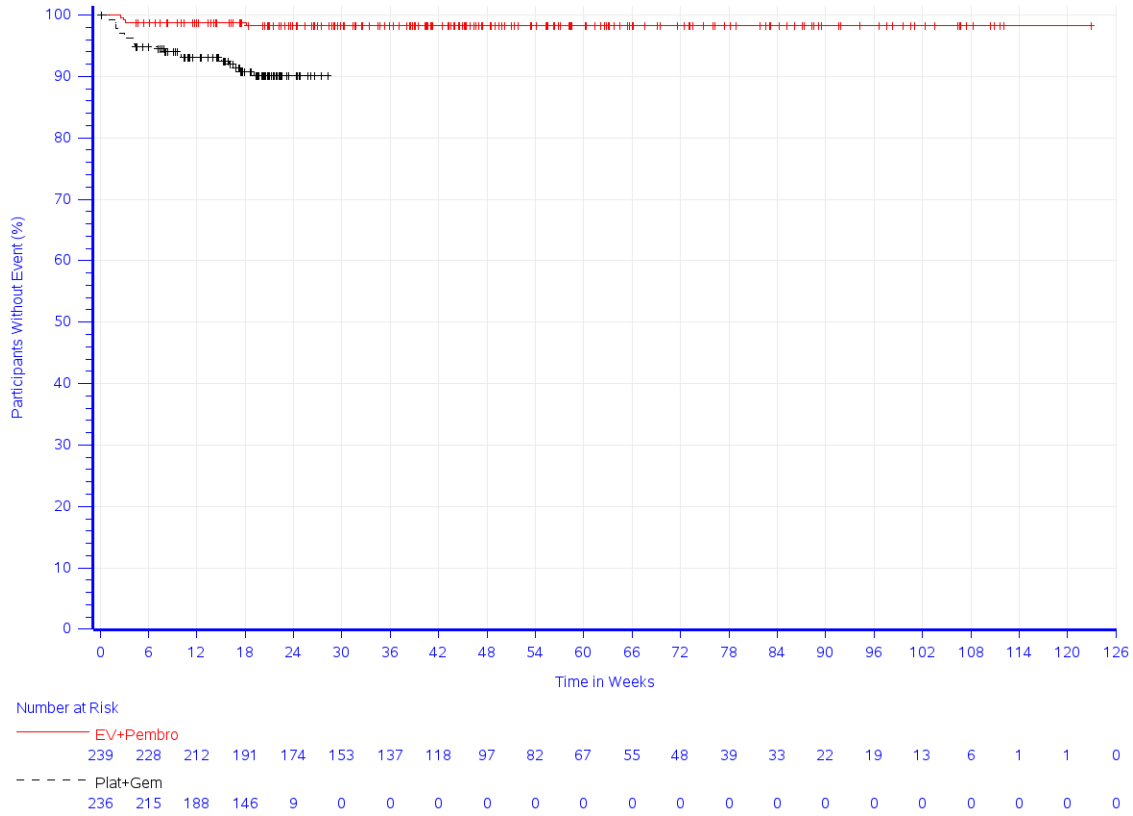


Abbildung 98: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

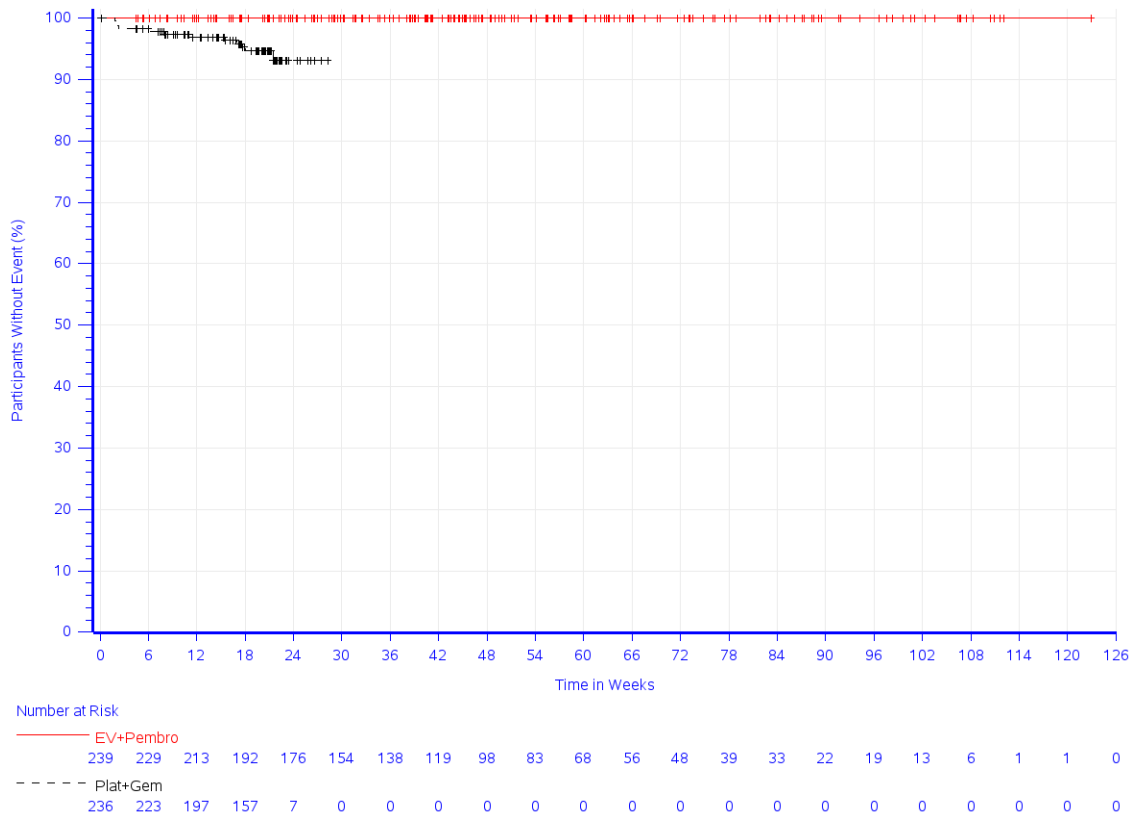
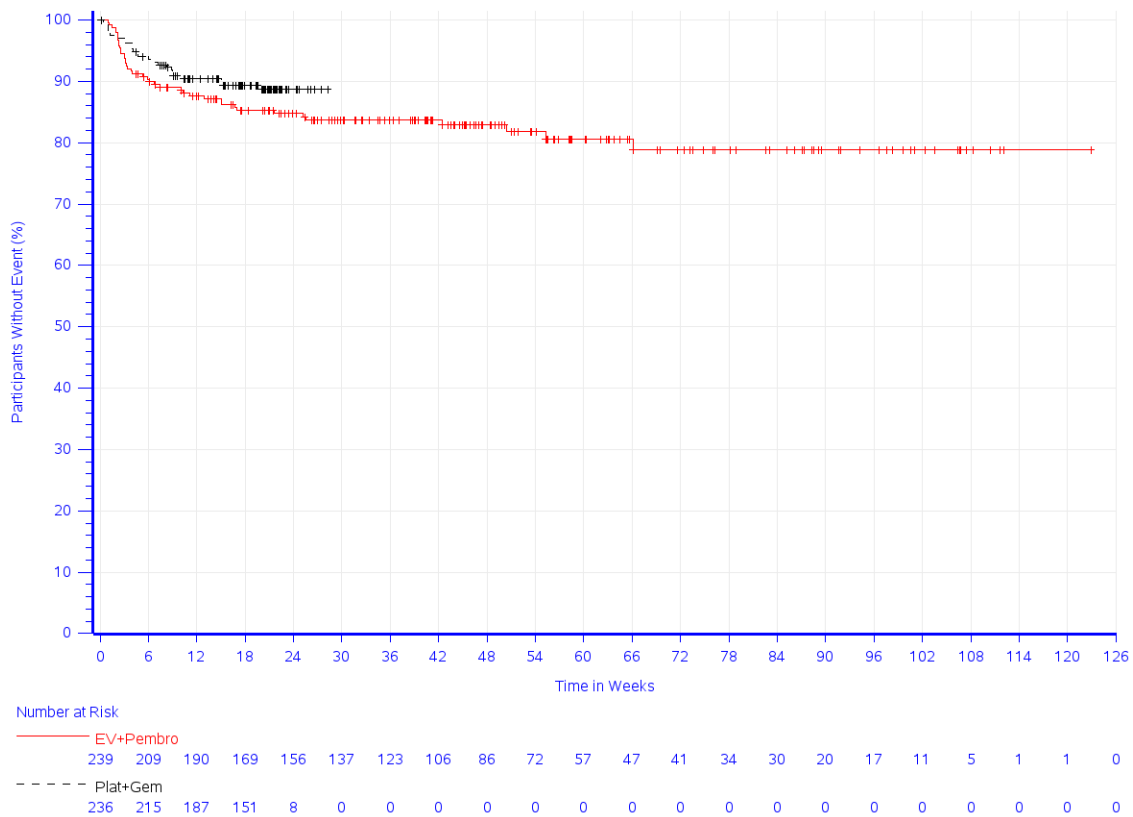


Abbildung 99: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

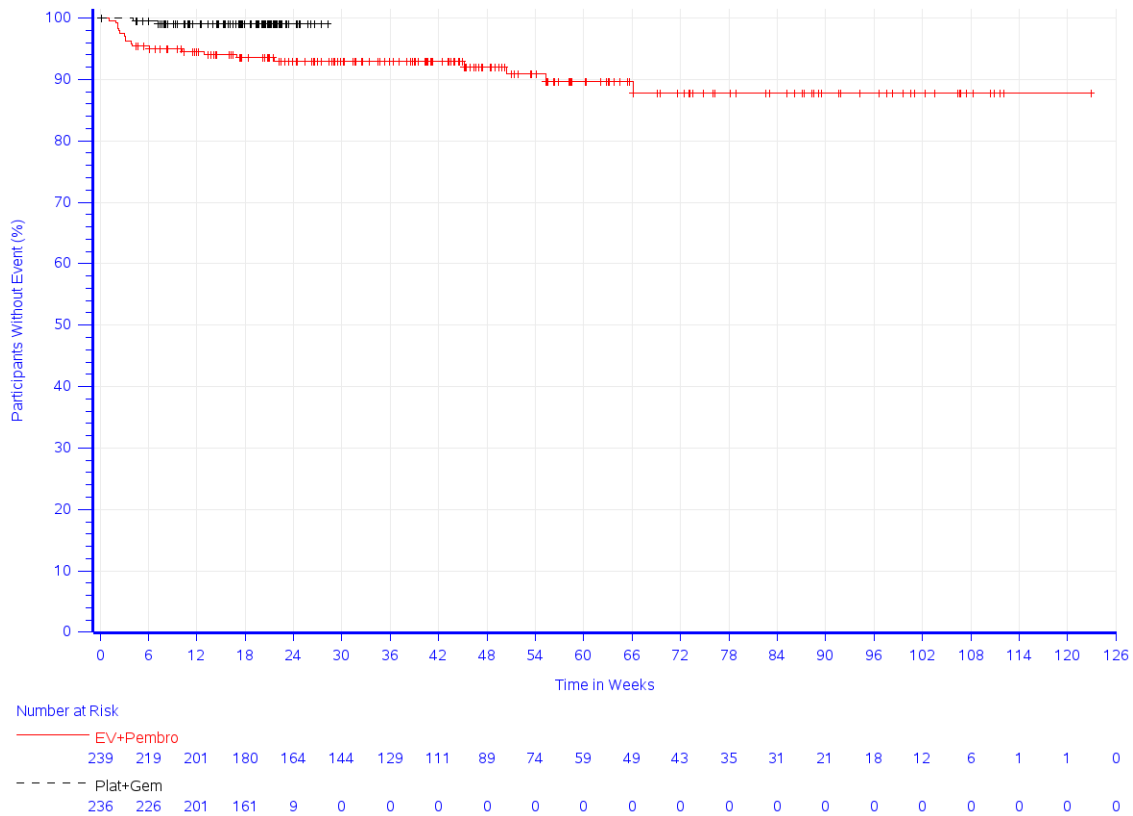
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 100) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,37 [0,82; 2,30]; $p = 0,227$; $p_{\text{adj}} = 0,435$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 7,68 [1,76; 33,49]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = 0,836$) (Abbildung 101)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event - System Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

Abbildung 100: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Severe Adverse Event - Preferred Term: Hyperglycaemia

Abbildung 101: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 102) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (HR nicht berechenbar). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-66):

- Ausschlag makulo-papulös (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 103)

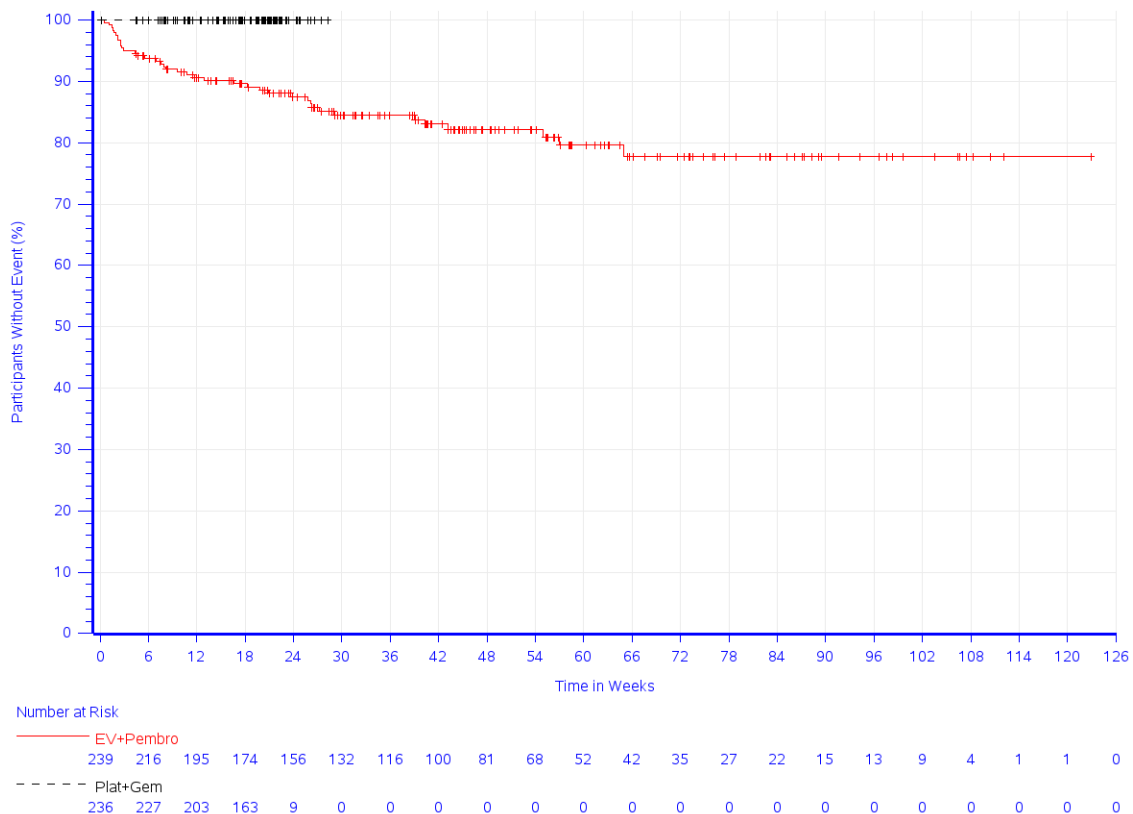


Abbildung 102: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

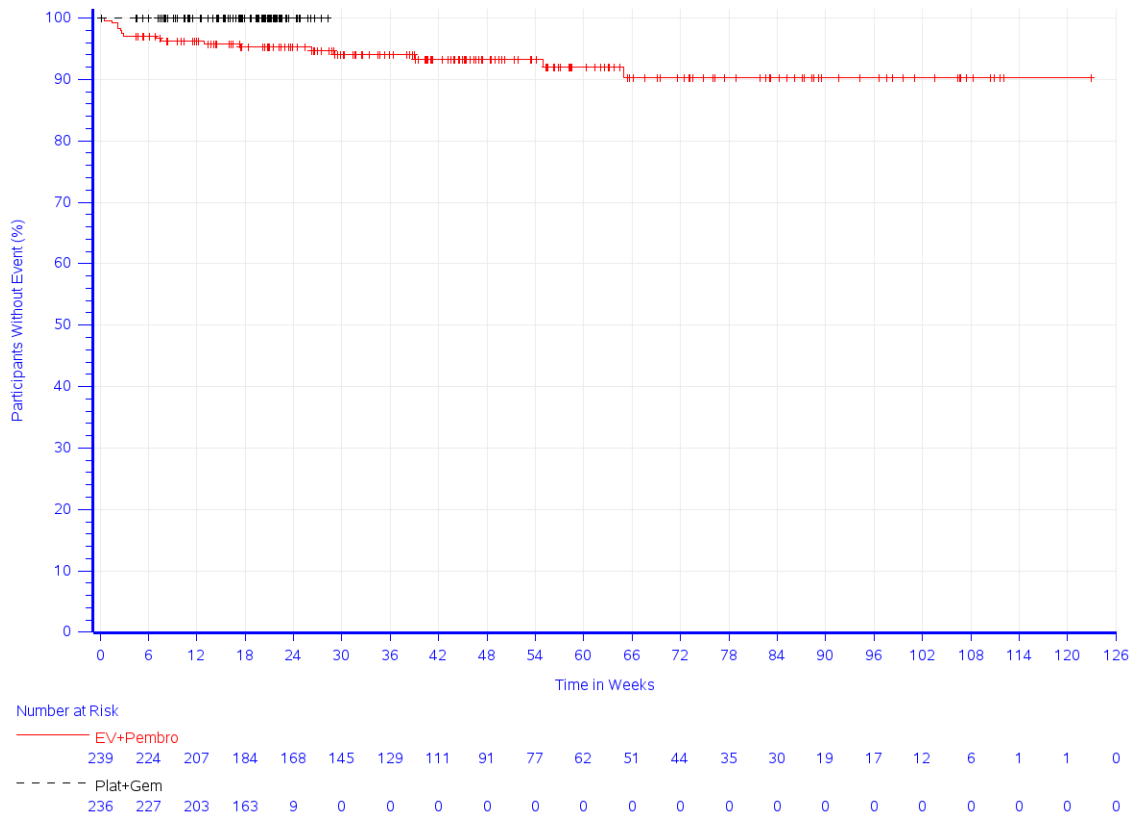


Abbildung 103: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^c = 239)	Plat+Gem (N ^c = 236)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	92 (38,5)	58 (24,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	11 (4,7)
Anämie	1 (0,4)	7 (3,0)
Neutropenie	0 (0,0)	2 (0,8)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (0,4)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	3 (1,3)
Akute Rechtsherzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,4)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	1 (0,4)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,4)
Myokarditis	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	3 (1,3)
Hypakusis	0 (0,0)	1 (0,4)
Ototoxizität	0 (0,0)	1 (0,4)
Tinnitus	0 (0,0)	1 (0,4)

Studie: KEYNOTE A39 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^c = 239)	Plat+Gem (N ^c = 236)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	1 (0,4)	0 (0,0)
Keratitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2,1)	4 (1,7)
Diarrhoe	3 (1,3)	1 (0,4)
Übelkeit	0 (0,0)	3 (1,3)
Kolitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Pankreatitis chronisch	1 (0,4)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,8)	5 (2,1)
Erschöpfung	1 (0,4)	5 (2,1)
Asthenie	1 (0,4)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,9)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,8)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Lebertoxizität	1 (0,4)	0 (0,0)
Hyperbilirubinaemie	1 (0,4)	0 (0,0)
Hypertransaminasaemie	1 (0,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,8)	2 (0,8)
Infektiöser Pleuraerguss	1 (0,4)	0 (0,0)
Neutropenische Sepsis	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumonie	1 (0,4)	0 (0,0)
Wundinfektion	0 (0,0)	1 (0,4)
Untersuchungen	3 (1,3)	11 (4,7)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0,0)	8 (3,4)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,8)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	2 (0,8)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	0 (0,0)
Renale Kreatininclearance vermindert	0 (0,0)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	2 (0,8)
Dehydratation	0 (0,0)	1 (0,4)
Hyponatriämie	0 (0,0)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,8)	0 (0,0)
Arthropathie	1 (0,4)	0 (0,0)
Gichtarthritis	1 (0,4)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0 (0,0)
Burkitt-Lymphom	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (18,4)	1 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	29 (12,1)	1 (0,4)
Paraesthesie	4 (1,7)	0 (0,0)
Periphere motorische Neuropathie	3 (1,3)	0 (0,0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	3 (1,3)	0 (0,0)
Hirnblutung	1 (0,4)	0 (0,0)
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	1 (0,4)	0 (0,0)
Diabetisches hyperglykämisches Koma	1 (0,4)	0 (0,0)
Neurotoxizität	1 (0,4)	0 (0,0)
Krampfanfall	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	19 (8,1)
Akute Nierenverletzung	1 (0,4)	10 (4,2)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0,0)	3 (1,3)
Nierenversagen	0 (0,0)	2 (0,8)
Nierenfunktionsstörung	0 (0,0)	2 (0,8)
Haematurie	0 (0,0)	1 (0,4)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,4)	0 (0,0)
Nephropathie	0 (0,0)	1 (0,4)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^c = 239)	Plat+Gem (N ^c = 236)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (5,4)	0 (0,0)
Pneumonitis	5 (2,1)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	4 (1,7)	0 (0,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,8)	0 (0,0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)
Organisierende Pneumonie	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17 (7,1)	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papuloes	4 (1,7)	0 (0,0)
Makuloeser Ausschlag	3 (1,3)	0 (0,0)
Dermatitis exfoliativa generalisiert	2 (0,8)	0 (0,0)
Dermatitis	1 (0,4)	0 (0,0)
Dermatitis bulloes	1 (0,4)	0 (0,0)
Medikamentenausschlag	1 (0,4)	0 (0,0)
Erythem	1 (0,4)	0 (0,0)
Lichenoides Keratose	1 (0,4)	0 (0,0)
Pemphigoid	1 (0,4)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,4)	0 (0,0)
Epidermolysis acuta toxica	1 (0,4)	0 (0,0)
Gefäßkrankungen	0 (0,0)	1 (0,4)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (0,4)
a: Datenschnitt: 08. August 2023		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist		
c: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet		
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE A39 brachen im Interventionsarm 38,5 % und im Kontrollarm 24,6 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede zwischen den Studienarmen beruhen, waren Erkrankungen des Nervensystems (18,4 % vs. 0,4 %), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (0,8 % vs. 8,1 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (7,1 % vs. 0,0 %) (Tabelle 4-67).

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88 (43,8)	58,1 [40,0; -]	170 (86,3)	2,1 [2,1; 3,0]	0,18 [0,14; 0,25]	< 0,001	< 0,001
Anämie	67 (33,3)	Nicht erreicht [66,9; -]	135 (68,5)	6,0 [4,4; 7,1]	0,25 [0,18; 0,34]	< 0,001	< 0,001
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,09 [0,01; 0,70]	0,022	0,053

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a		EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g	
Leukopenie	8 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	21 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,22 [0,08; 0,58]	0,002	0,008	
Neutropenie	22 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	95 (48,2)	15,7 [7,7; -]	0,12 [0,07; 0,20]	< 0,001	< 0,001	
Thrombozytopenie	10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	96 (48,7)	14,0 [9,1; -]	0,06 [0,03; 0,12]	< 0,001	< 0,001	
Herzerkrankungen	17 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,51; 2,27]	0,844	0,894	
Endokrine Erkrankungen	36 (17,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	5,47 [1,90; 15,79]	0,002	0,005	
Hyperthyreose	11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	6,10 [0,75; 49,78]	0,091	n.s.	
Hypothyreose	23 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	5,88 [1,33; 25,98]	0,019	n.s.	
Augenerkrankungen	64 (31,8)	Nicht erreicht [72,1; -]	12 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,85 [2,04; 7,26]	< 0,001	< 0,001	
Katarakt	12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,127	n.s.	
Trockenes Auge	21 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	7,67 [1,76; 33,35]	0,007	n.s.	
Traenensekretion verstaerkt	11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,81 [0,71; 47,19]	0,100	n.s.	
Sehen verschwommen	10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,29 [0,64; 43,97]	0,123	n.s.	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	151 (75,1)	5,1 [3,1; 7,7]	129 (65,5)	3,3 [2,4; 6,4]	0,90 [0,71; 1,14]	0,386	0,579	
Bauch aufgetrieben	10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,22 [0,67; 15,47]	0,144	0,223	
Abdominalschmerz	24 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,79 [1,10; 7,07]	0,031	0,070	
Verstopfung	49 (24,4)	Nicht erreicht [106,4; -]	71 (36,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,30; 0,66]	< 0,001	< 0,001	
Diarrhoe	77 (38,3)	Nicht erreicht [48,4; -]	29 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,30 [1,48; 3,56]	< 0,001	< 0,001	
Mundtrockenheit	17 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	13,72 [1,80; 104,31]	0,011	0,029	
Dyspepsie	13 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,47; 3,36]	0,656	0,748	
Übelkeit	55 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	58 (29,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,54; 1,14]	0,202	0,274	
Stomatitis	12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,36; 2,00]	0,709	0,772	
Erbrechen	27 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	27 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,44; 1,34]	0,357	0,417	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136 (67,7)	11,3 [6,7; 21,4]	136 (69,0)	4,3 [3,0; 6,0]	0,64 [0,49; 0,82]	< 0,001	0,001	
Asthenie	34 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	43 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,34; 0,90]	0,017	n.s.	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Erschöpfung	76 (37,8)	Nicht erreicht [46,3; -]	69 (35,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,56; 1,10]	0,164	n.s.
Peripheres Ödem	31 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	26 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,37]	0,392	n.s.
Fieber	36 (17,9)	Nicht erreicht [-; -]	35 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,49; 1,30]	0,363	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	32 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [1,10; 4,10]	0,024	0,054
Hypertransaminaemia	10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,37; 2,61]	0,976	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	120 (59,7)	24,3 [15,9; 33,1]	75 (38,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,83; 1,53]	0,454	0,628
COVID-19	20 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,50; 2,81]	0,697	n.s.
Pneumonie	15 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	3 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,61 [0,70; 9,69]	0,152	n.s.
Harnwegsinfekt	48 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	39 (19,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,46; 1,16]	0,178	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	22 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,26; 1,00]	0,050 ^h	0,099
Sturz	10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,11; 1,78]	0,249	n.s.
Untersuchungen	111 (55,2)	18,9 [14,6; 30,6]	87 (44,2)	Nicht erreicht [11,4; -]	0,95 [0,71; 1,26]	0,704	0,820
Alaninaminotransferase erhöht	27 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,54; 1,81]	0,958	0,978
Aspartataminotransferase erhöht	22 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,56; 2,04]	0,849	0,905
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,36; 2,53]	0,919	0,958
Kreatinin im Blut erhöht	27 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	23 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,38; 1,31]	0,269	0,338
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	24 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,14; 0,67]	0,003	0,010
Thrombozytenzahl vermindert	3 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	34 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,03 [0,00; 0,19]	< 0,001	0,001
Gewicht erniedrigt	72 (35,8)	81,4 [46,3; -]	15 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,73 [2,11; 6,60]	< 0,001	< 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,08; 0,92]	0,037	0,075
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	122 (60,7)	8,6 [6,0; 12,1]	86 (43,7)	Nicht erreicht [13,4; -]	1,43 [1,08; 1,89]	0,012	0,031
Appetit vermindert	73 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	53 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,89; 1,82]	0,186	0,260
Dehydratation	12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,74; 7,55]	0,146	0,223
Hyperglykaemie	28 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,22 [2,00; 13,60]	< 0,001	0,003

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a		EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^c		Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g
Hyperkaläemie		8 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,22; 1,27]	0,155	0,230
Hypalbuminaemie		11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,66; 4,81]	0,257	0,331
Hypokalzaemie		9 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,23; 1,54]	0,289	0,354
Hypokaliämie		20 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,77; 3,89]	0,186	0,260
Hypomagnesäemie		10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,45; 3,26]	0,701	0,772
Hyponatriaemie		28 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [1,07; 4,41]	0,032	0,070
Hypophosphataemie		22 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,76; 3,61]	0,207	0,275
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		78 (38,8)	71,0 [43,0; -]	53 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,68; 1,43]	0,921	0,921
Arthralgie		22 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,47; 2,51]	0,852	n.s.
Rueckenschmerzen		16 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,44; 2,03]	0,882	n.s.
Muskelschwäche		16 (8,0)	114,0 [-; -]	3 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,23 [0,90; 11,61]	0,072	n.s.
Schmerz in einer Extremität		11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,32; 2,16]	0,710	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems		143 (71,1)	14,9 [12,1; 16,3]	48 (24,4)	Nicht erreicht [23,3; -]	2,69 [1,92; 3,77]	< 0,001	< 0,001
Schwindel		12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,24; 1,17]	0,115	0,193
Dysgeusie		46 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,83 [2,35; 9,92]	< 0,001	< 0,001
Kopfschmerzen		14 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,43; 2,39]	0,979	0,979
Paraesthesie		12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,92 [0,84; 18,26]	0,082	0,148
Periphere motorische Neuropathie		10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,118	0,193
Periphere sensorische Neuropathie		103 (51,2)	28,4 [22,1; 36,1]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	7,37 [3,80; 14,27]	< 0,001	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen		37 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	20 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,81; 2,52]	0,214	0,350
Schlaflosigkeit		23 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,87; 4,02]	0,108	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		69 (34,3)	102,3 [63,0; -]	49 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,60; 1,34]	0,611	0,785
Akute Nierenverletzung		16 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,78 [0,75; 4,19]	0,190	n.s.
Haematurie		27 (13,4)	Nicht erreicht [102,3; -]	19 (9,6)	Nicht erreicht [25,1; -]	0,55 [0,26; 1,14]	0,106	n.s.

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^g
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	82 (40,8)	71,4 [45,0; -]	61 (31,0)	Nicht erreicht [23,3; -]	0,94 [0,66; 1,33]	0,729	0,820
Husten	28 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,85 [0,87; 3,95]	0,112	0,193
Dyspnoe	29 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	27 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,44; 1,33]	0,345	0,413
Pneumonitis	12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,007	0,020
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	162 (80,6)	2,6 [2,0; 3,1]	51 (25,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,95 [3,60; 6,81]	< 0,001	< 0,001
Alopezie	61 (30,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,91 [2,63; 9,17]	< 0,001	< 0,001
Dermatitis	10 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	9,41 [1,20; 73,59]	0,033	0,070
Trockene Haut	37 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	14,36 [3,43; 60,09]	< 0,001	0,001
Ekzem	17 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,82 [1,55; 29,98]	0,011	0,029
Juckreiz	77 (38,3)	Nicht erreicht [52,3; -]	16 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,92 [2,86; 8,48]	< 0,001	< 0,001
Makuloeser Ausschlag	17 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,88 [0,93; 8,94]	0,067	0,126
Ausschlag makulo-papuloes	70 (34,8)	Nicht erreicht [-; -]	6 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	11,39 [4,93; 26,33]	< 0,001	< 0,001
Ausschlag papuloes	13 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,48 [0,97; 20,74]	0,055	0,108
Gefäßerkrankungen	30 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	27 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,40; 1,23]	0,211	0,350

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe wird 'n.a.' berichtet
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
h: Ungerundeter p-Wert der Interaktion < 0,05
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 104) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in

Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,14; 0,25]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,18; 0,34]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 105)
- Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,09 [0,01; 0,70]; $p = 0,022$; $p_{\text{adj}} = 0,078$) (Abbildung 106)
- Leukopenie (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,08; 0,58]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,011$) (Abbildung 107)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,07; 0,20]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 108)
- Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,03; 0,12]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 109)

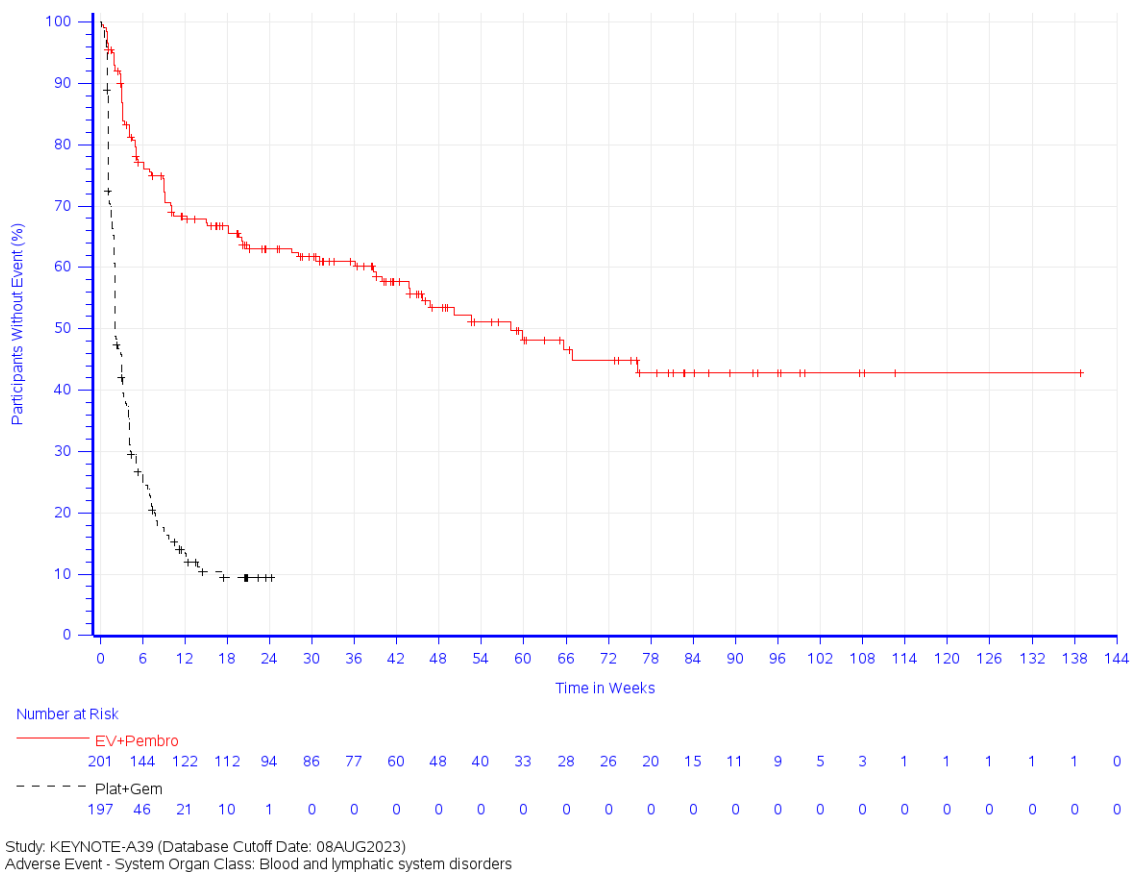
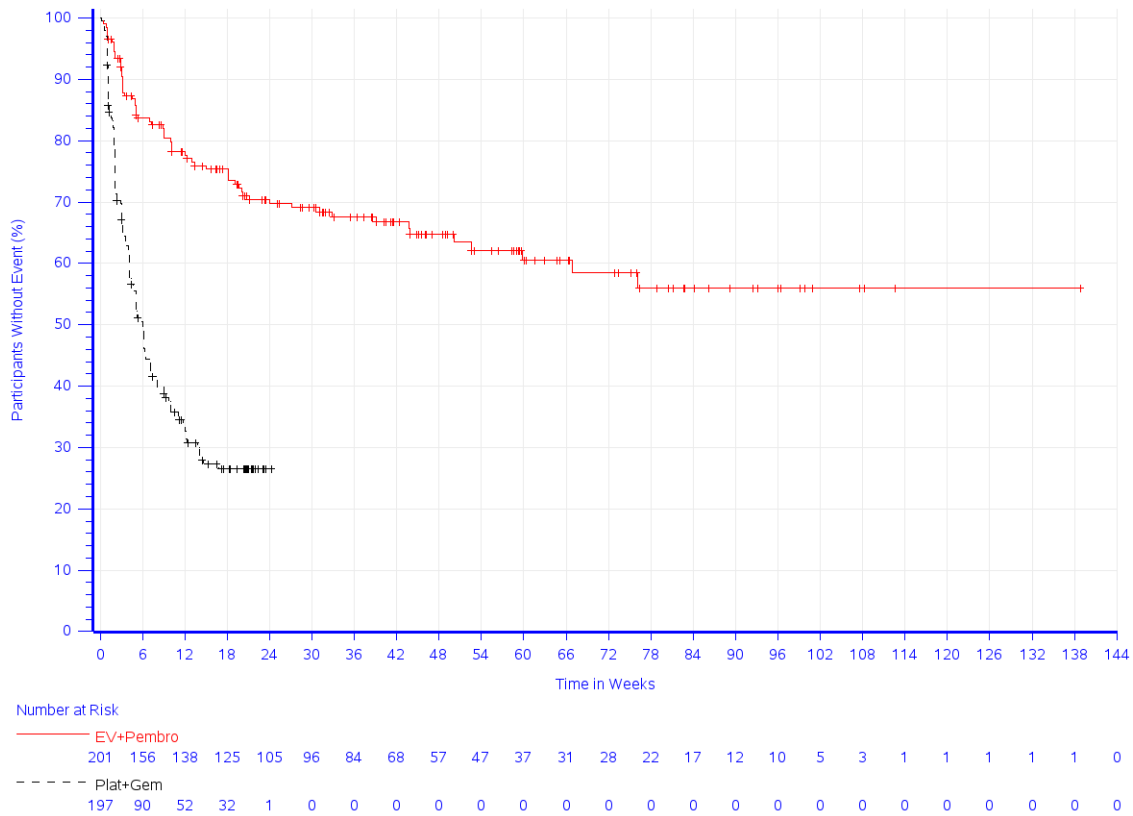
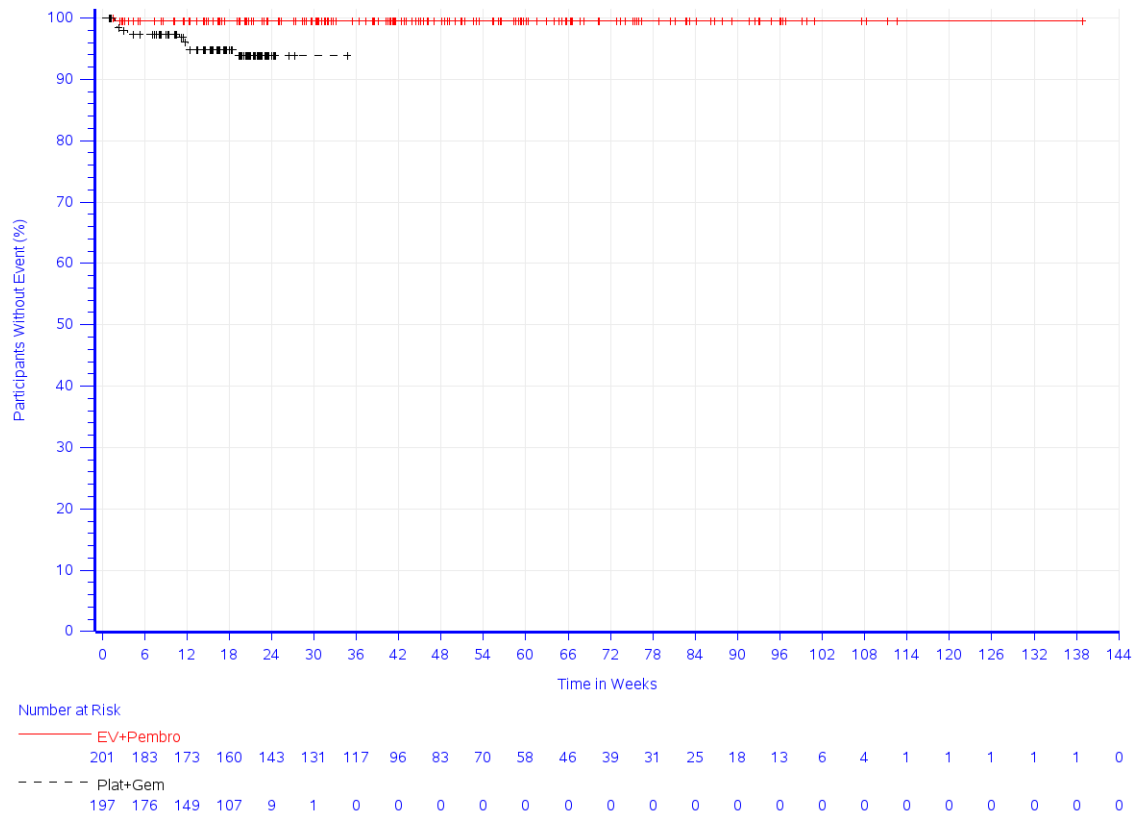


Abbildung 104: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Anaemia

Abbildung 105: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Febrile neutropenia

Abbildung 106: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

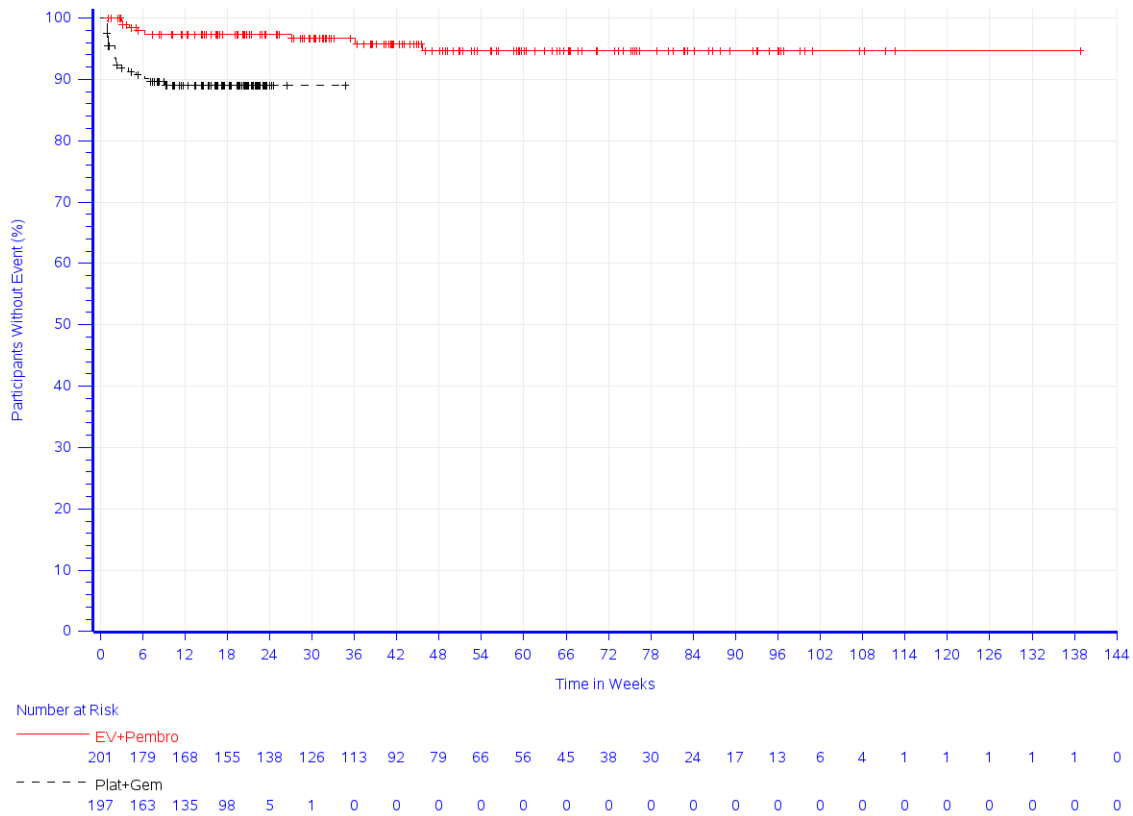
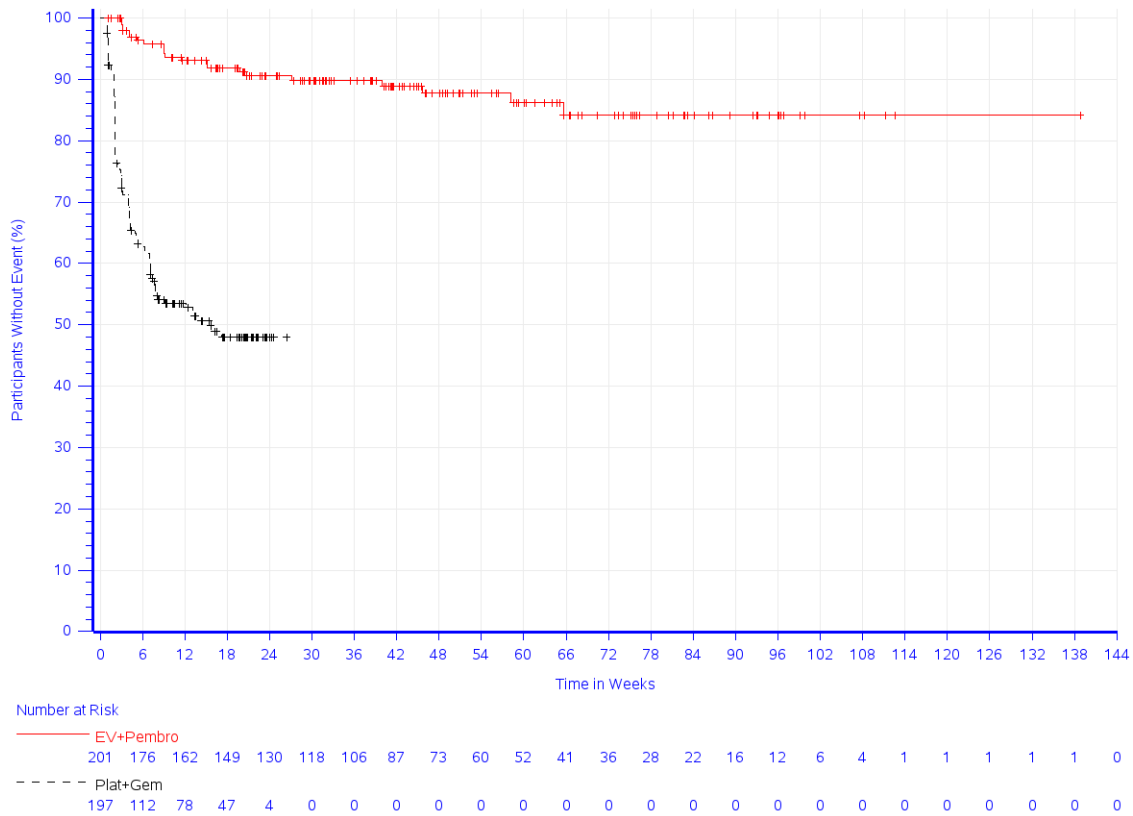
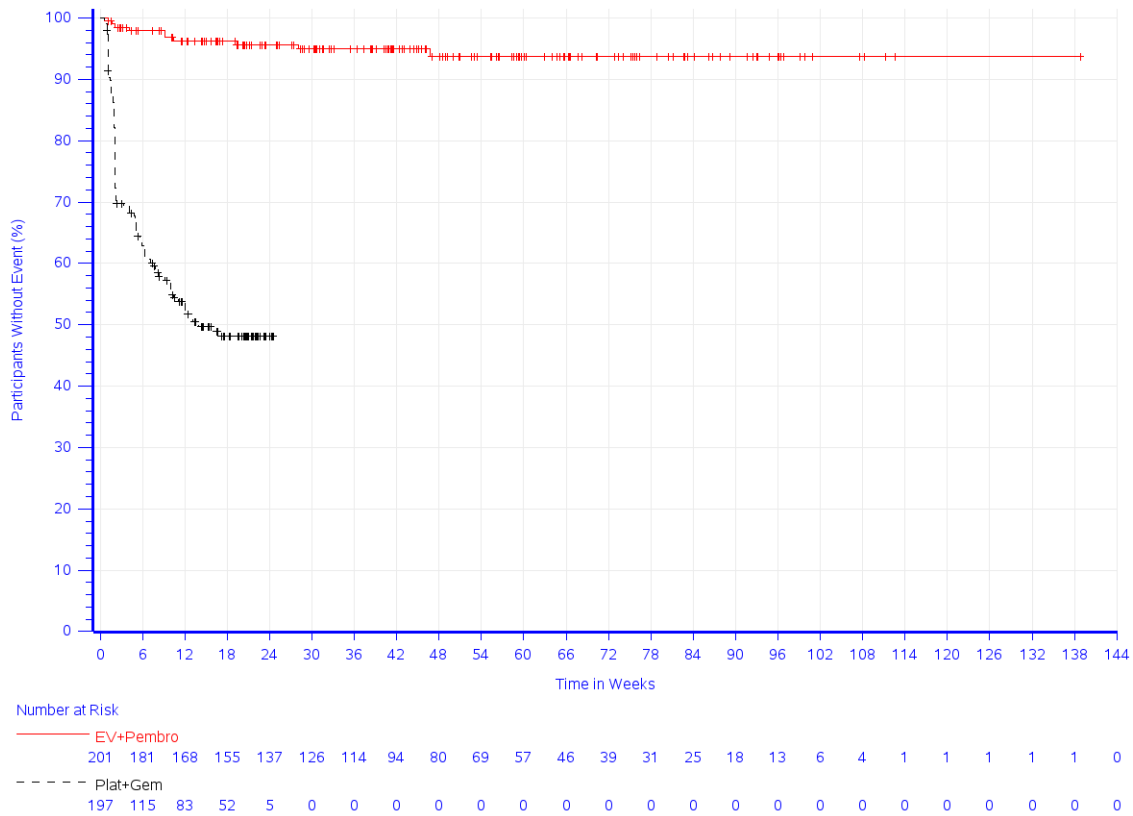


Abbildung 107: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Neutropenia

Abbildung 108: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Thrombocytopenia

Abbildung 109: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 110) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 5,47 [1,90; 15,79]; $p = 0,002$; $p_{\text{adj}} = 0,006$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 5,88 [1,33; 25,98]; $p = 0,019$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 111)

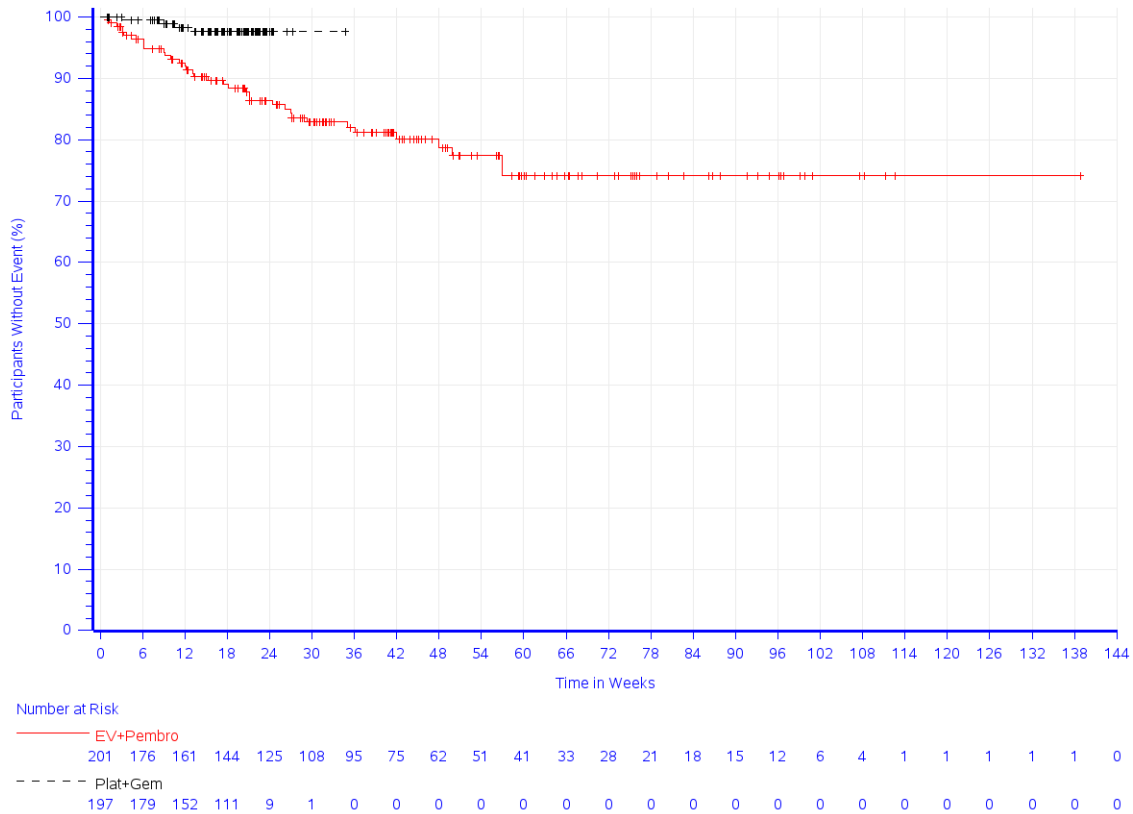
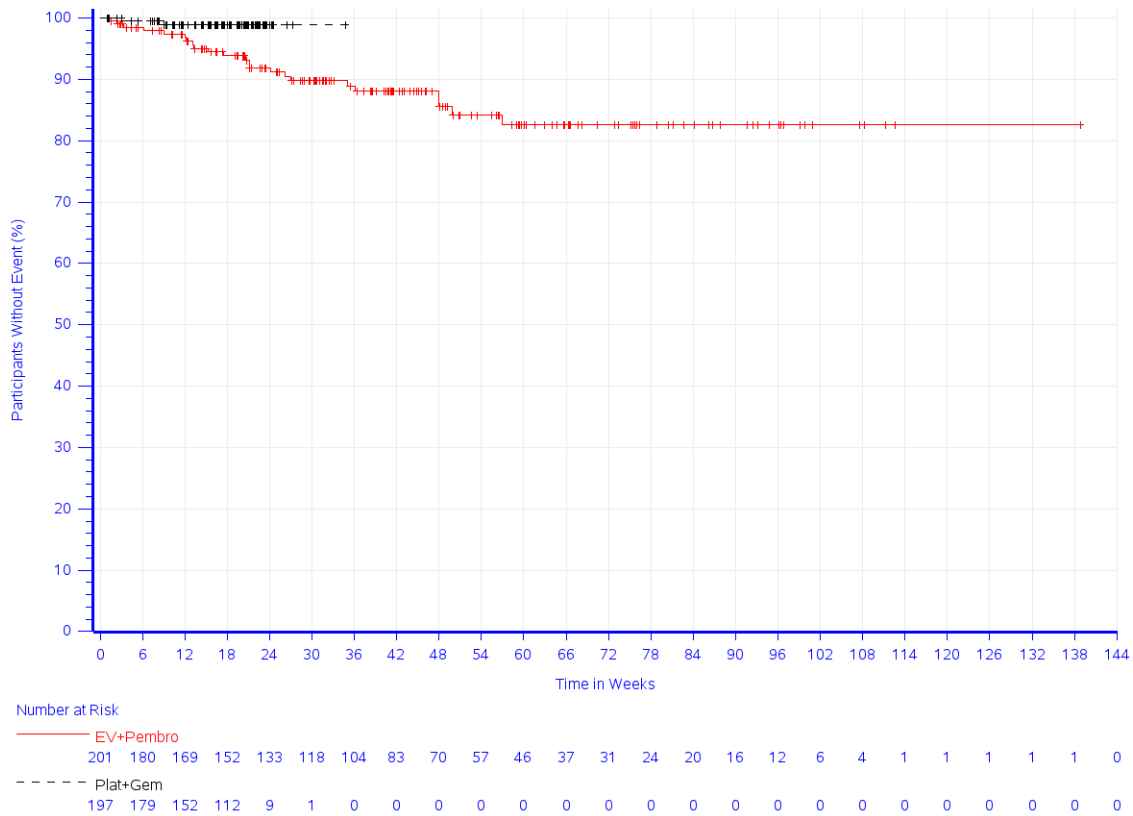


Abbildung 110: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Hypothyroidism

Abbildung 111: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Augenerkrankungen (Abbildung 112) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 3,85 [2,04; 7,26]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Trockenes Auge (HR [95 %-KI]: 7,67 [1,76; 33,35]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 113)

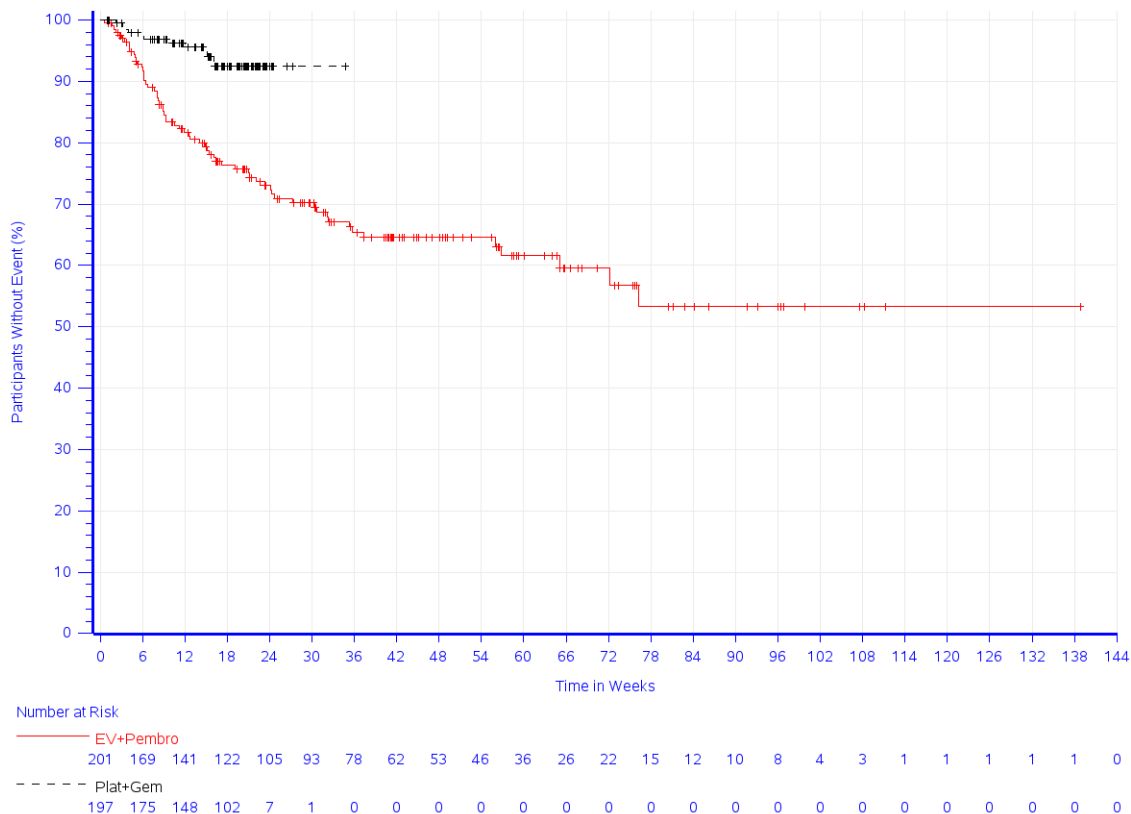


Abbildung 112: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Augenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

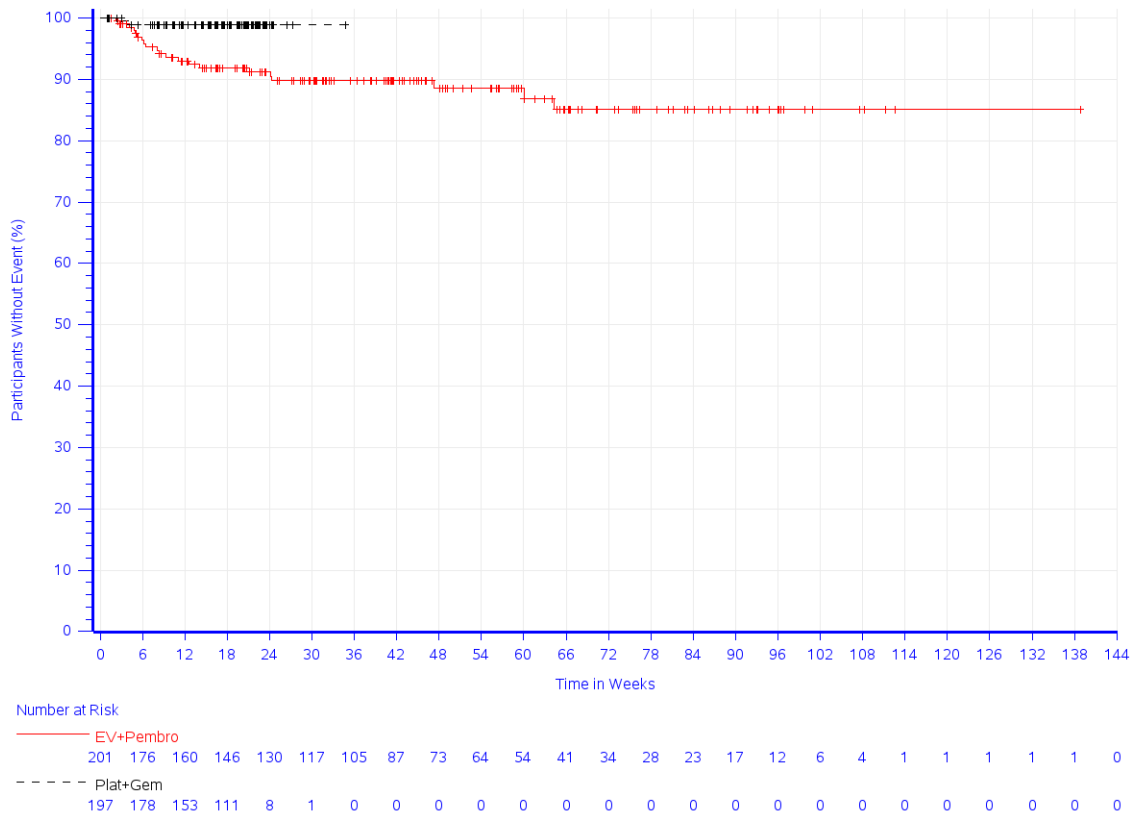


Abbildung 113: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockenes Auge für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,71; 1,14]; $p = 0,386$; $p_{\text{adj}} = 0,592$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68; Abbildung 114):

- Abdominalschmerz (HR [95 %-KI]: 2,79 [1,10; 7,07]; $p = 0,031$; $p_{\text{adj}} = 0,102$) (Abbildung 115)
- Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,30; 0,66]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 116)
- Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 2,30 [1,48; 3,56]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 117)
- Mundtrockenheit (HR [95 %-KI]: 13,72 [1,80; 104,31]; $p = 0,011$; $p_{\text{adj}} = 0,044$) (Abbildung 118)

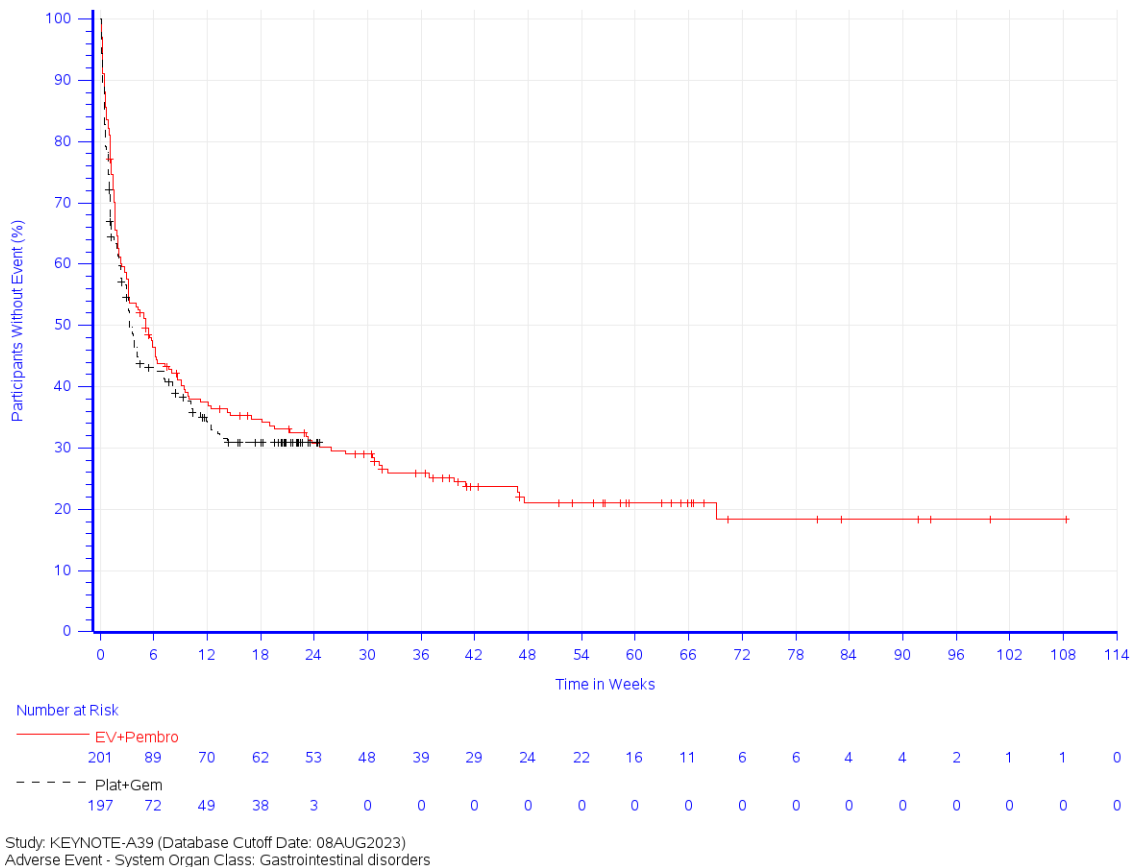
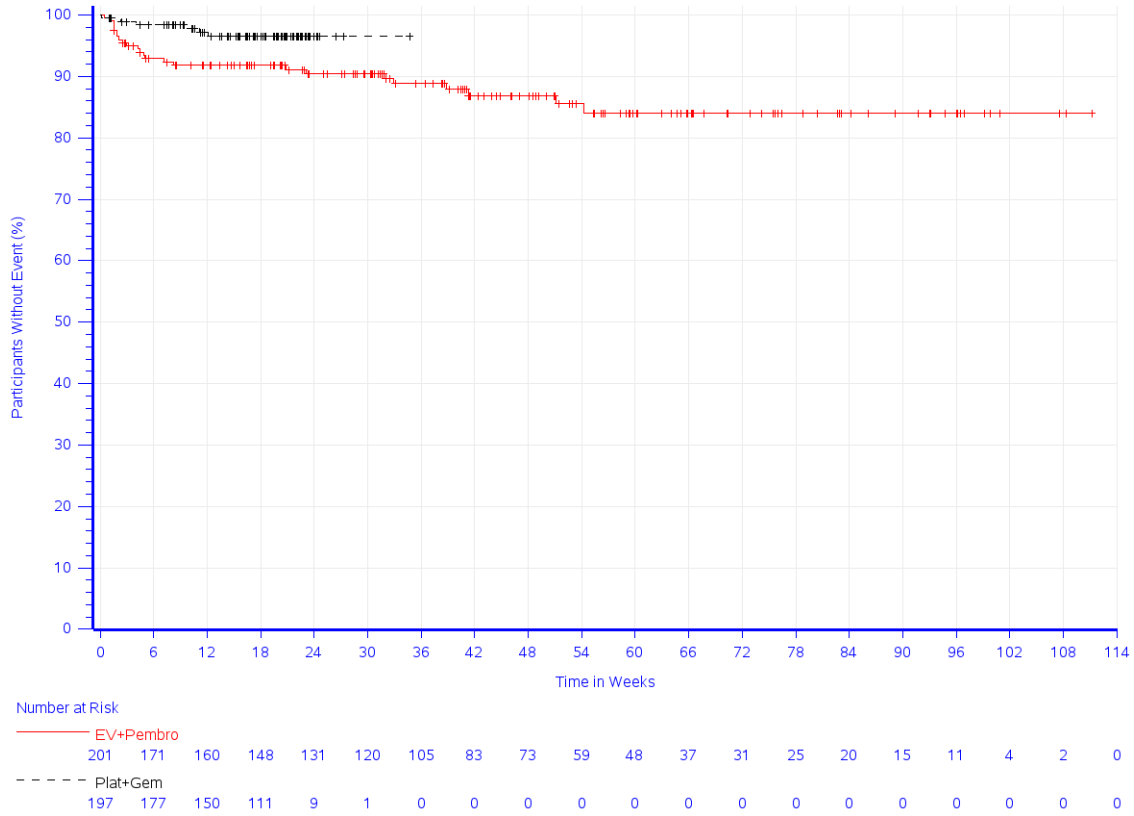
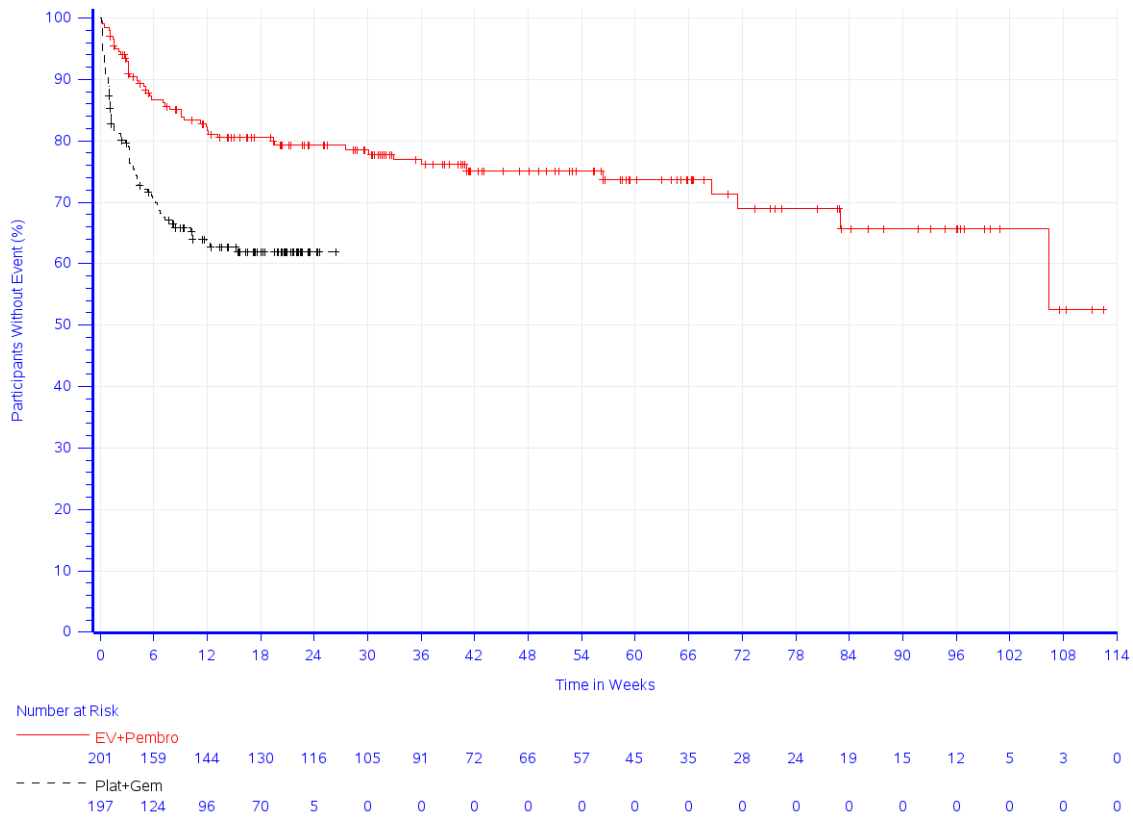


Abbildung 114: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Abdominal pain

Abbildung 115: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Abdominalschmerz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Constipation

Abbildung 116: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Verstopfung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

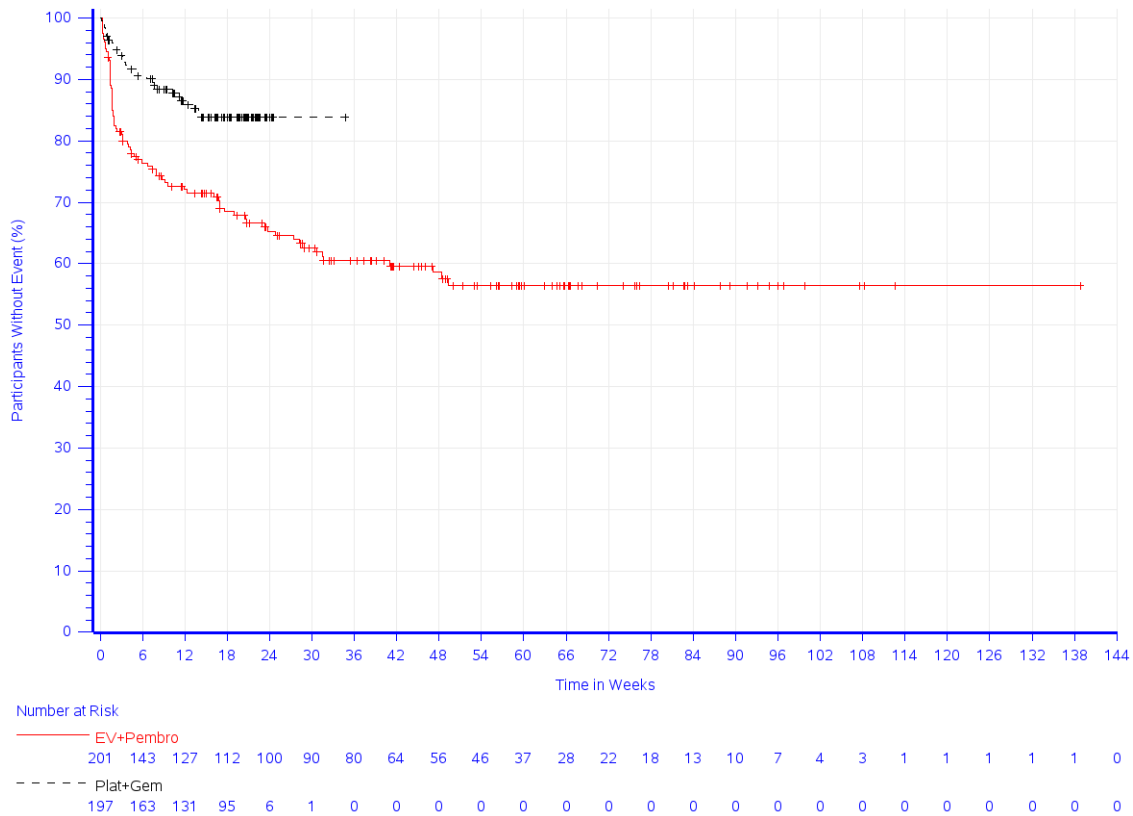


Abbildung 117: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhoe für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

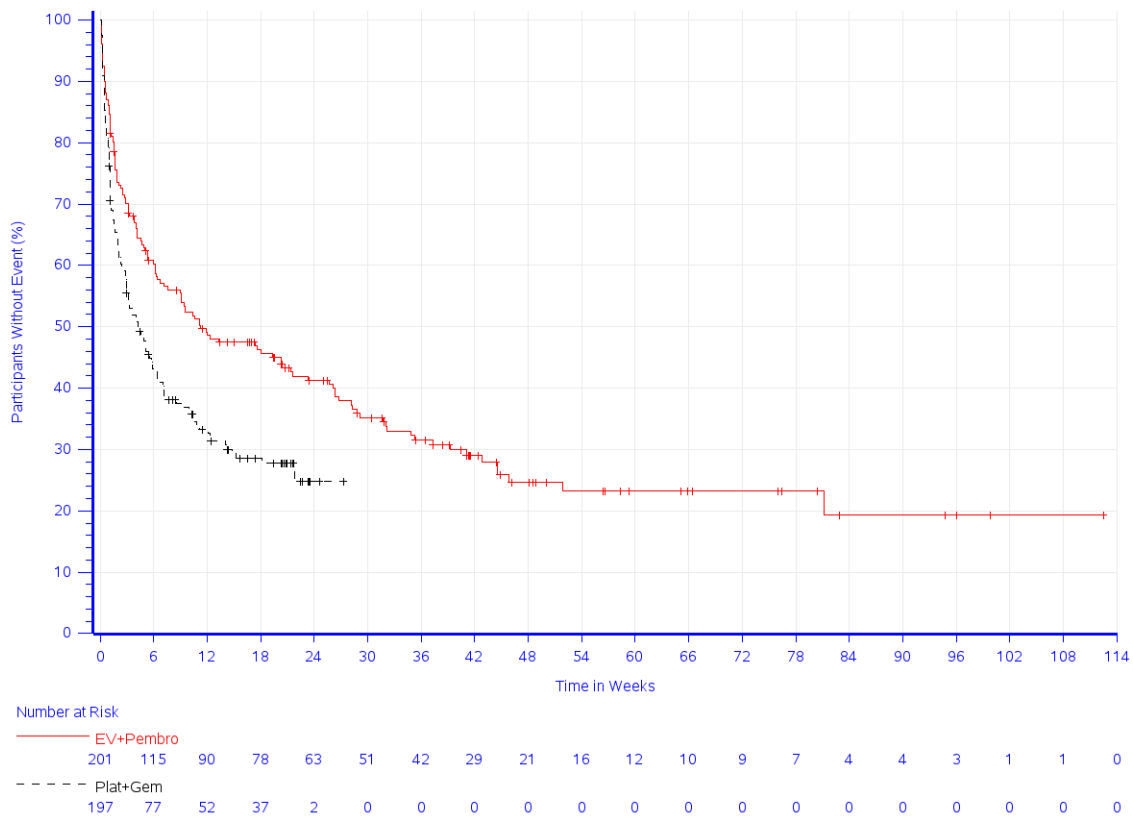


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dry mouth

Abbildung 118: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Mundtrockenheit für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 119) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,82]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

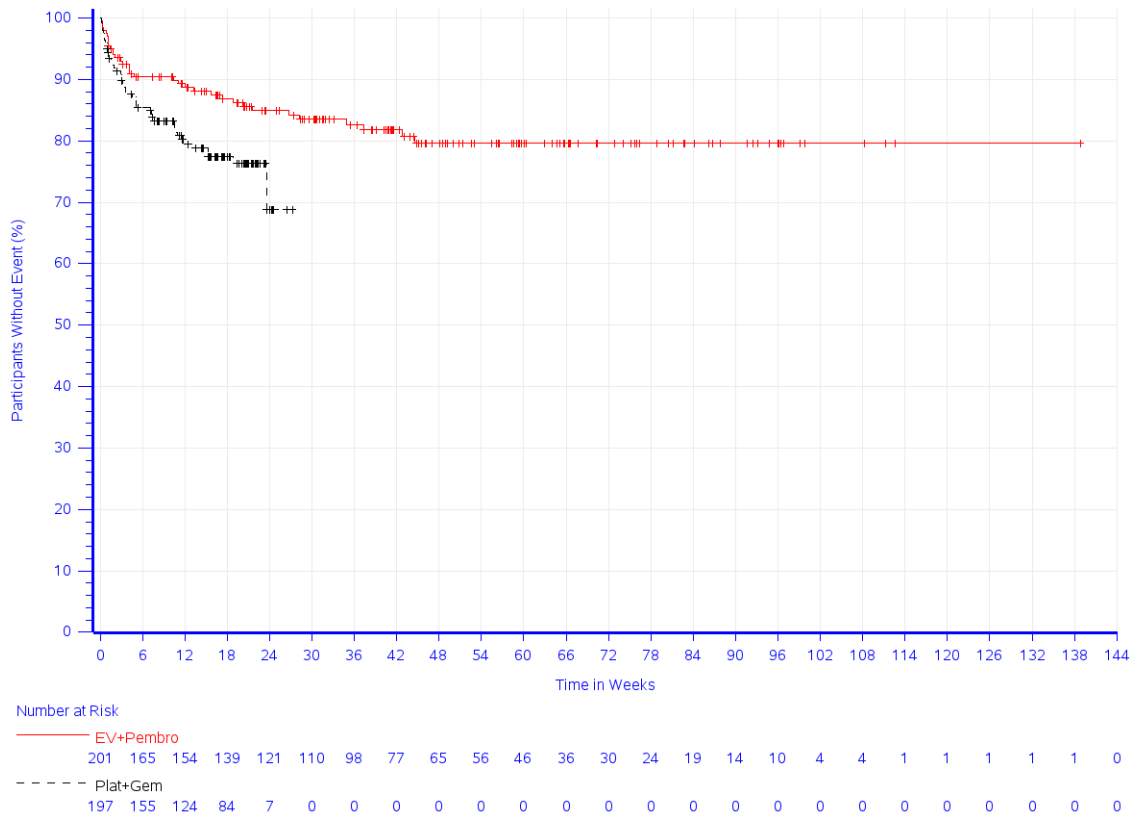
- Asthenie (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,34; 0,90]; $p = 0,017$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 120)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)

Adverse Event - System Organ Class: General disorders and administration site conditions

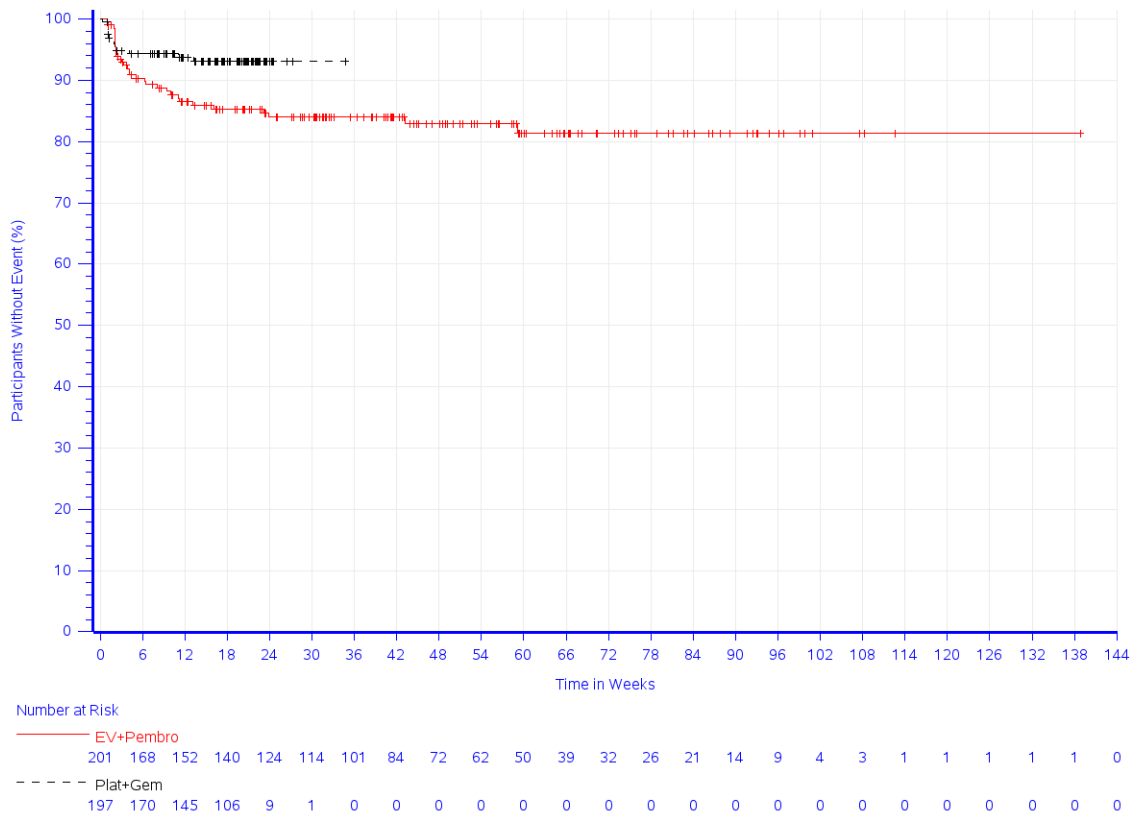
Abbildung 119: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Asthenia

Abbildung 120: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Asthenie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 121) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,10; 4,10]; $p = 0,024$; $p_{\text{adj}} = 0,066$) (Tabelle 4-68).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Hepatobiliary disorders

Abbildung 121: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 122) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,12 [0,83; 1,53]; $p = 0,454$; $p_{\text{adj}} = 0,624$) (Tabelle 4-68).

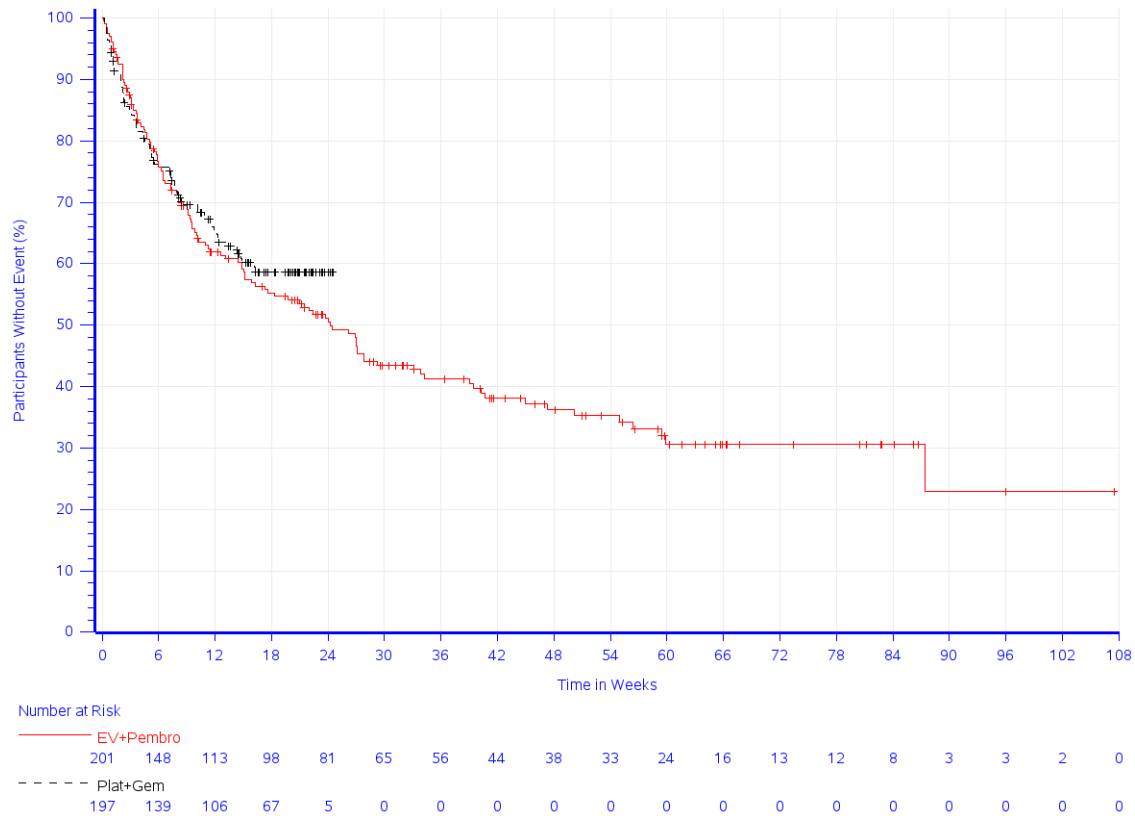
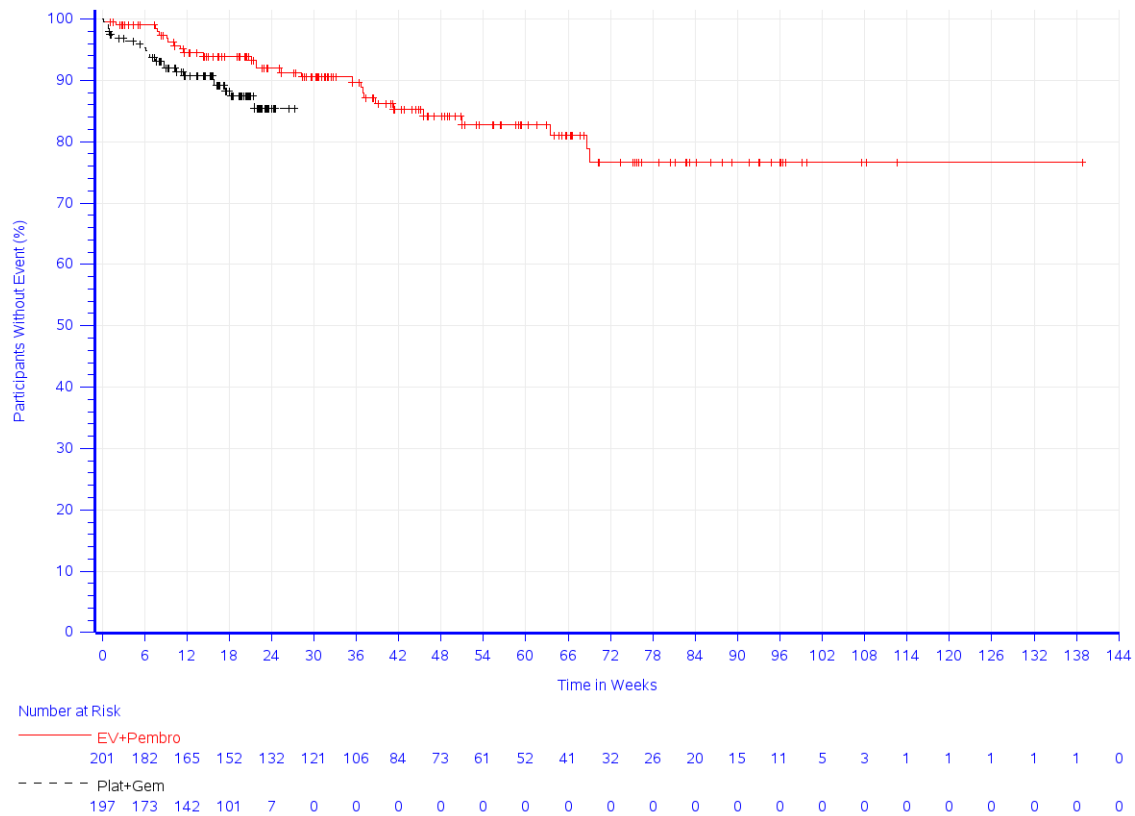


Abbildung 122: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Abbildung 123) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,26; 1,00]; $p = 0,050$; $p_{\text{adj}} = 0,121$) (Tabelle 4-68).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Injury, poisoning and procedural complications

Abbildung 123: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,74; 1,25]; $p = 0,755$; $p_{\text{adj}} = 0,831$) (Abbildung 124). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,14; 0,67]; $p = 0,003$; $p_{\text{adj}} = 0,015$) (Abbildung 125)
- Thrombozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,19]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 126)
- Gewicht erniedrigt (HR [95 %-KI]: 3,73 [2,11; 6,60]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 127)
- Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,08; 0,92]; $p = 0,037$; $p_{\text{adj}} = 0,110$) (Abbildung 128)

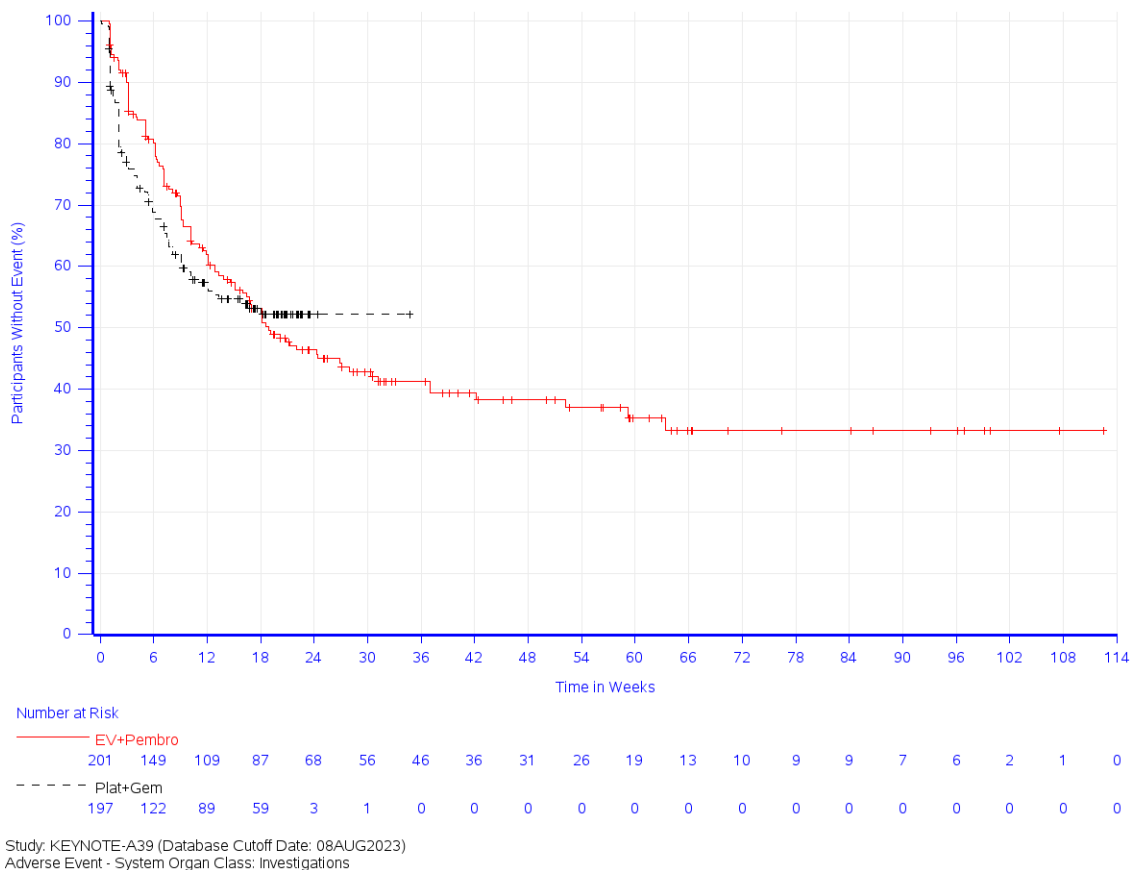


Abbildung 124: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

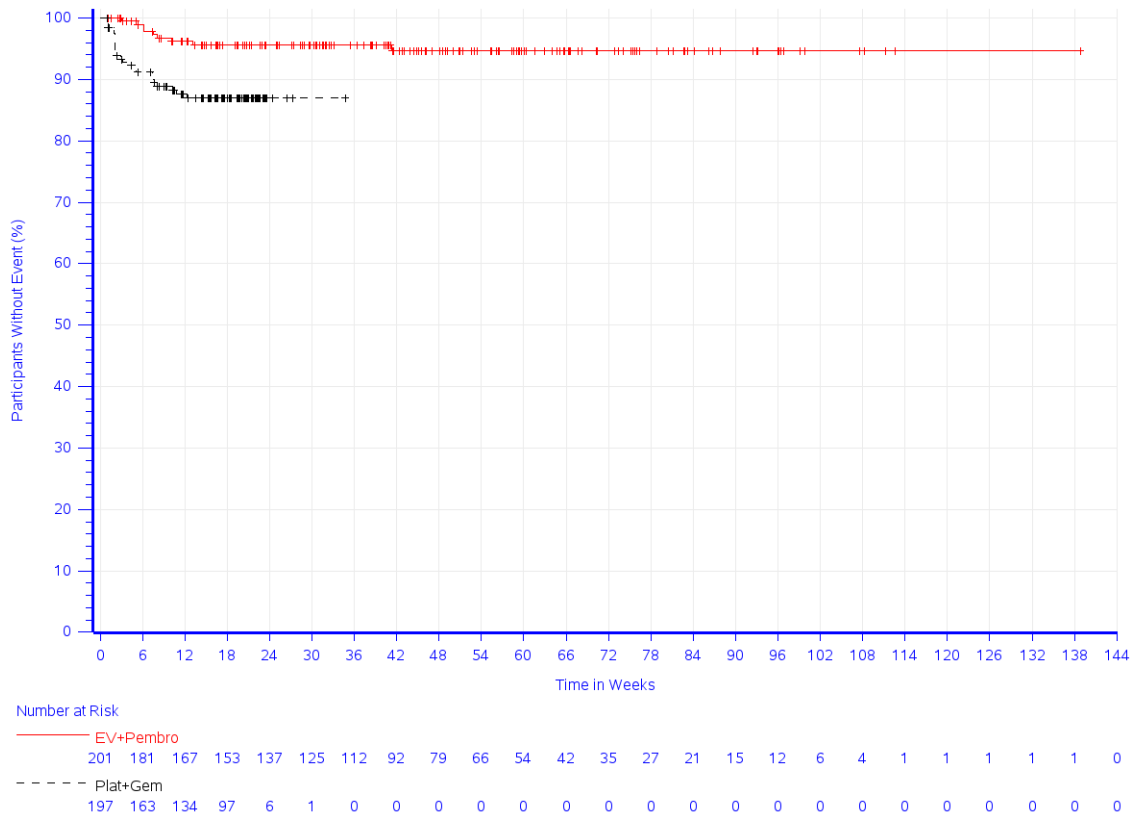


Abbildung 125: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

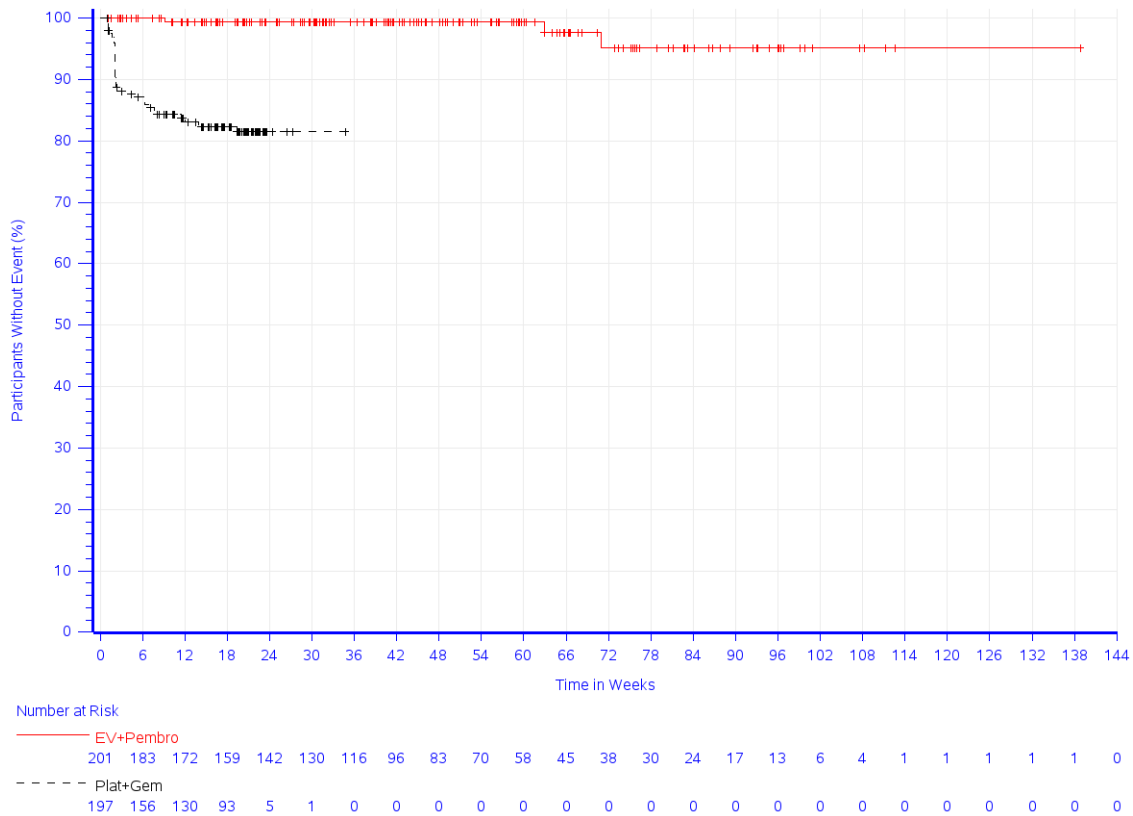


Abbildung 126: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

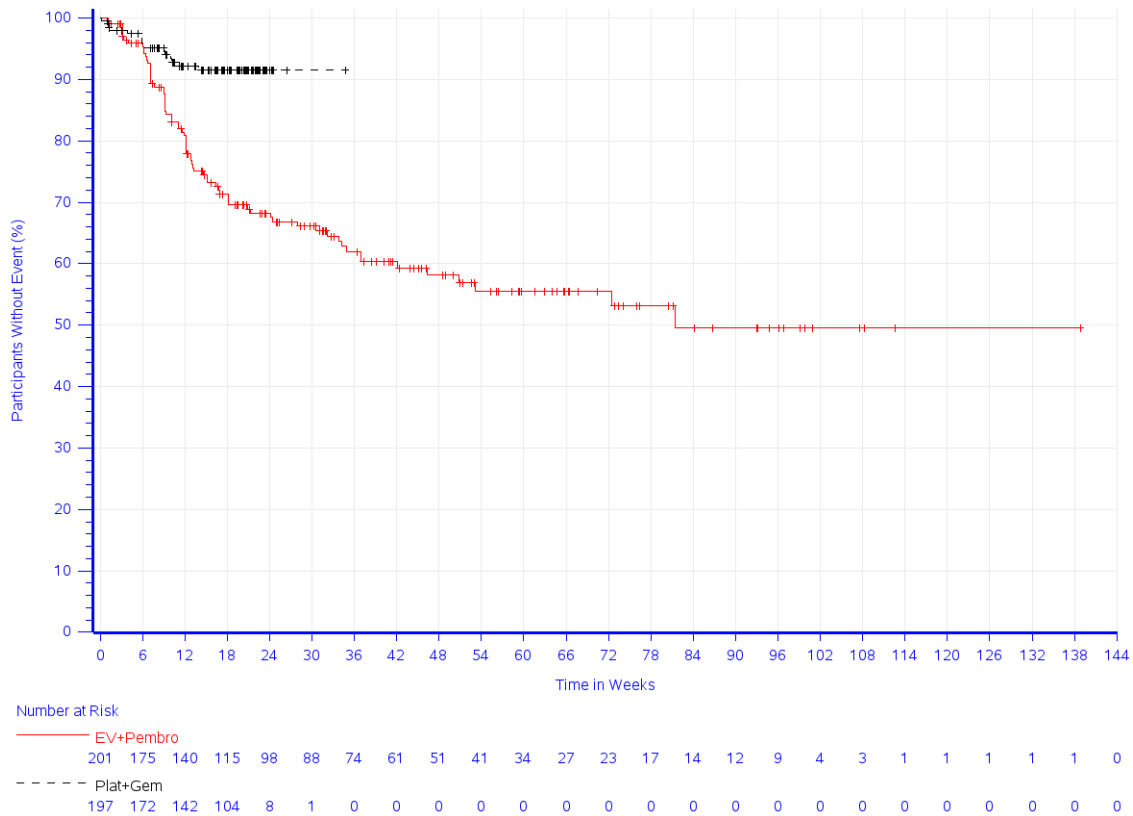
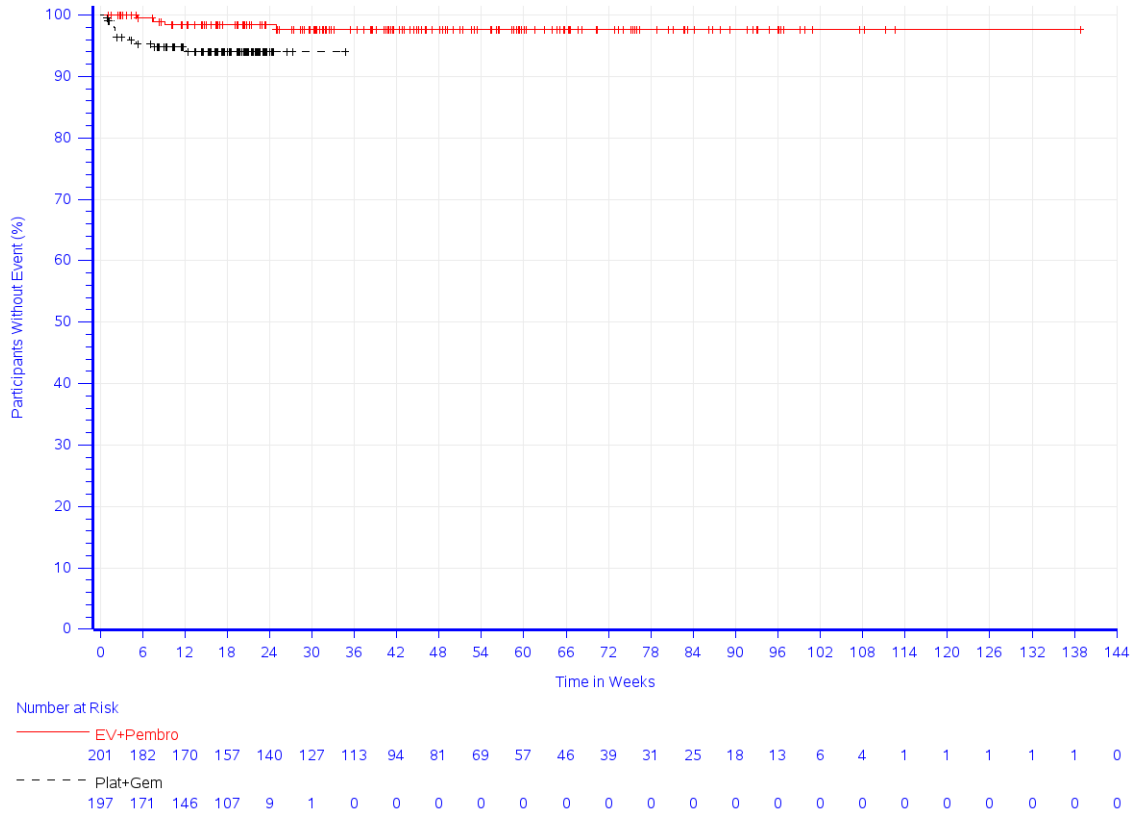


Abbildung 127: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Gewicht erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: White blood cell count decreased

Abbildung 128: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukozytenzahl erniedrigt für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 1,43 [1,08; 1,89]; $p = 0,012$; $p_{\text{adj}} = 0,038$) (Abbildung 129). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 5,22 [2,00; 13,60]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,004$) (Abbildung 130)
- Hyponaträmie (HR [95 %-KI]: 2,17 [1,07; 4,41]; $p = 0,032$; $p_{\text{adj}} = 0,102$) (Abbildung 131)

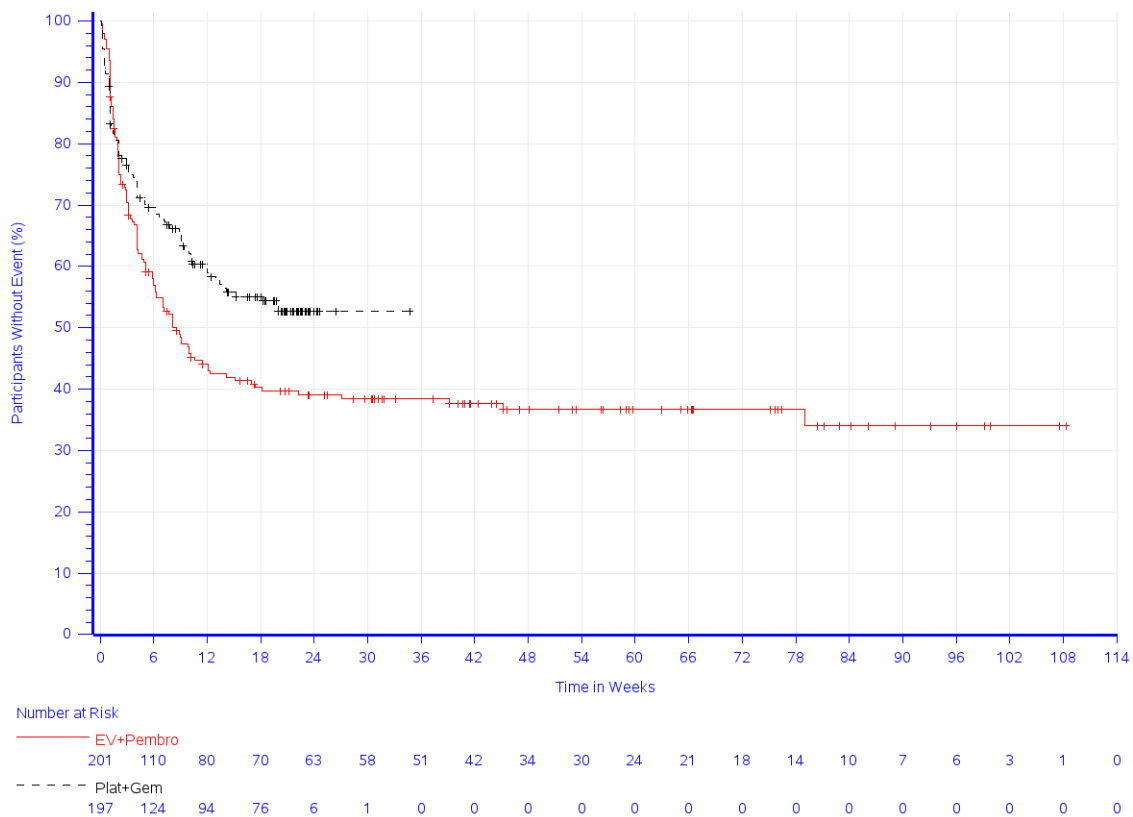
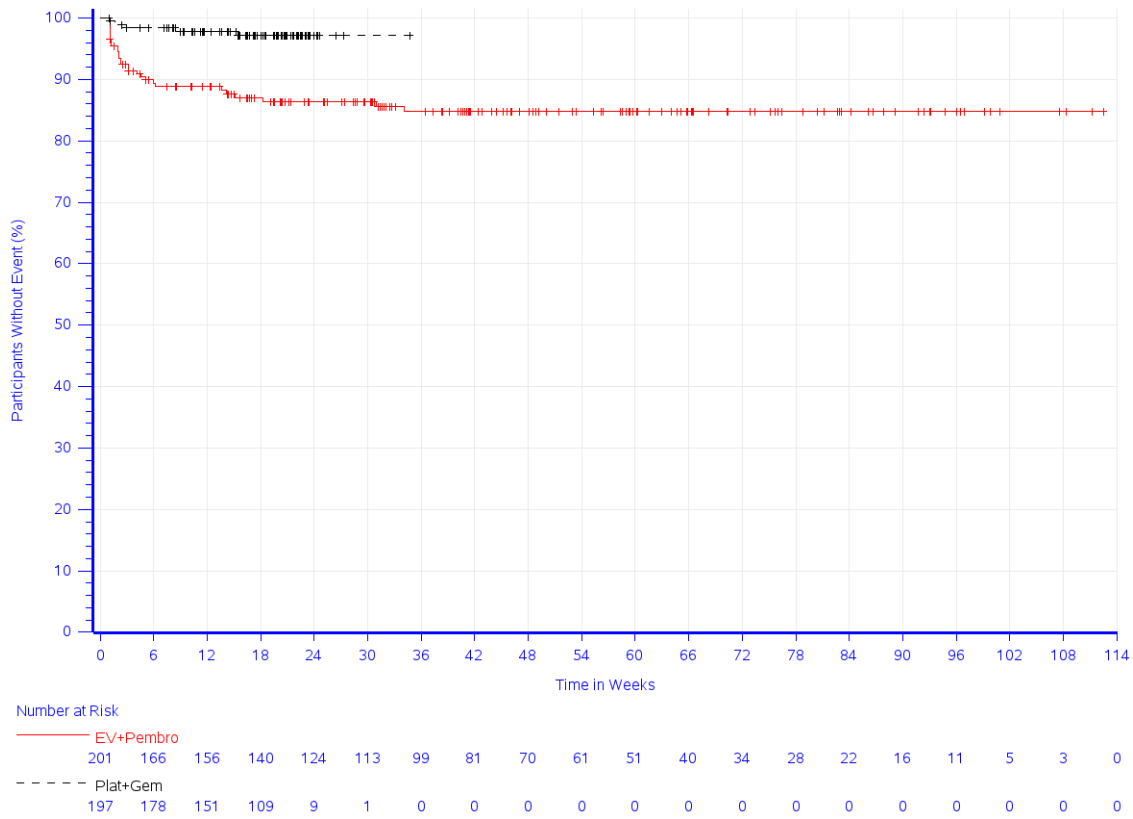
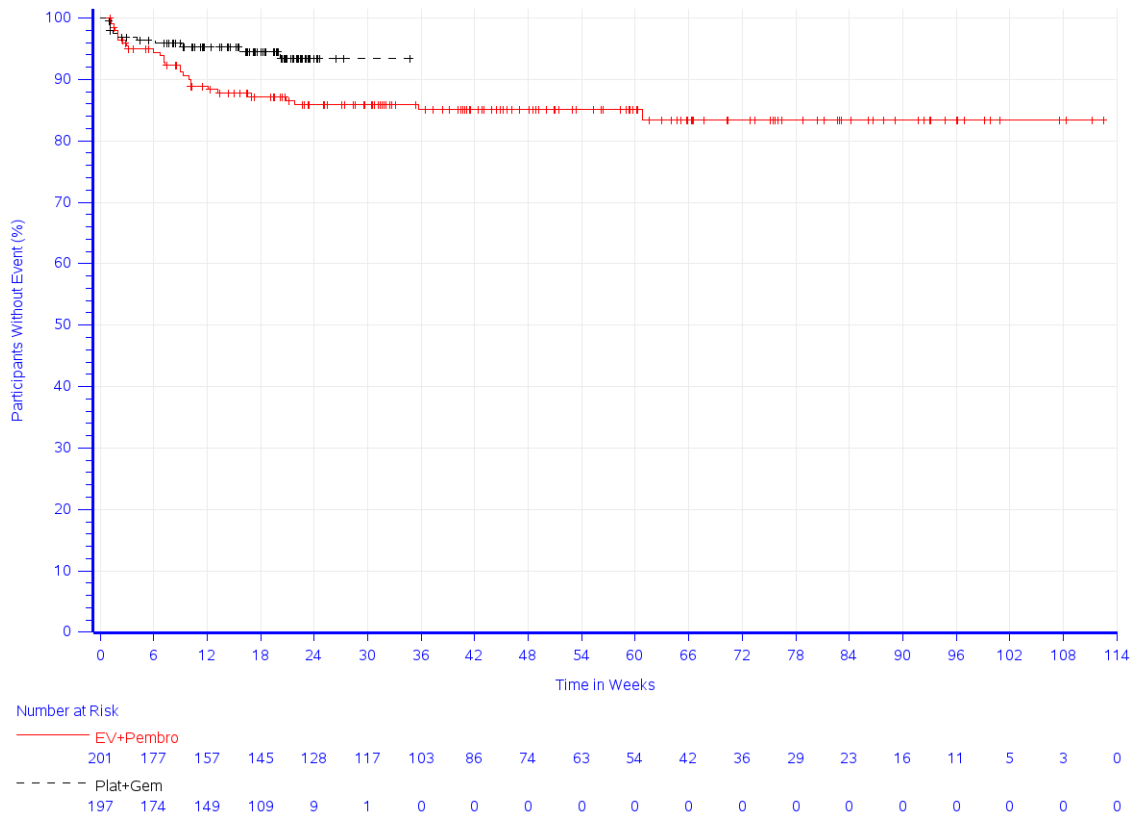


Abbildung 129: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Hyperglycaemia

Abbildung 130: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Hyponatraemia

Abbildung 131: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyponatriämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 132) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 2,69 [1,92; 3,77]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Dysgeusie (HR [95 %-KI]: 4,83 [2,35; 9,92]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 133)
- Periphere sensorische Neuropathie (HR [95 %-KI]: 7,37 [3,80; 14,27]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 134)

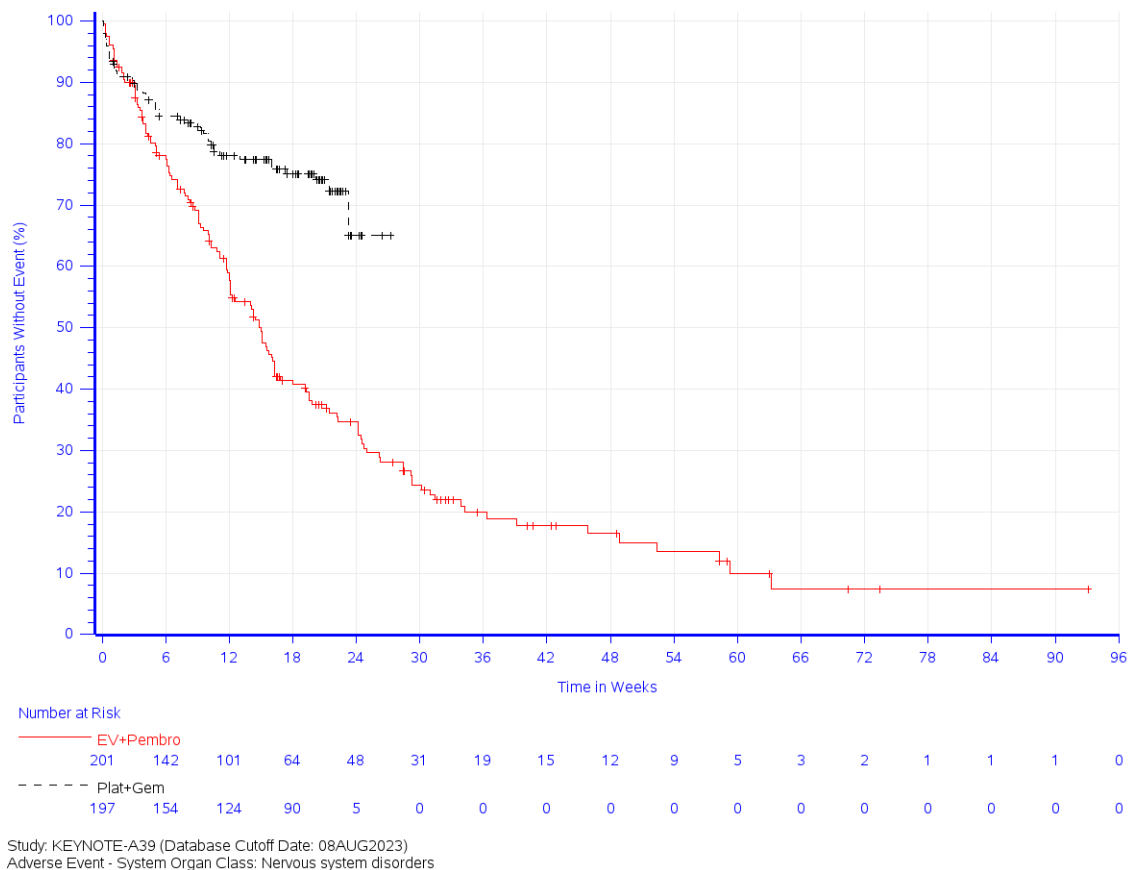
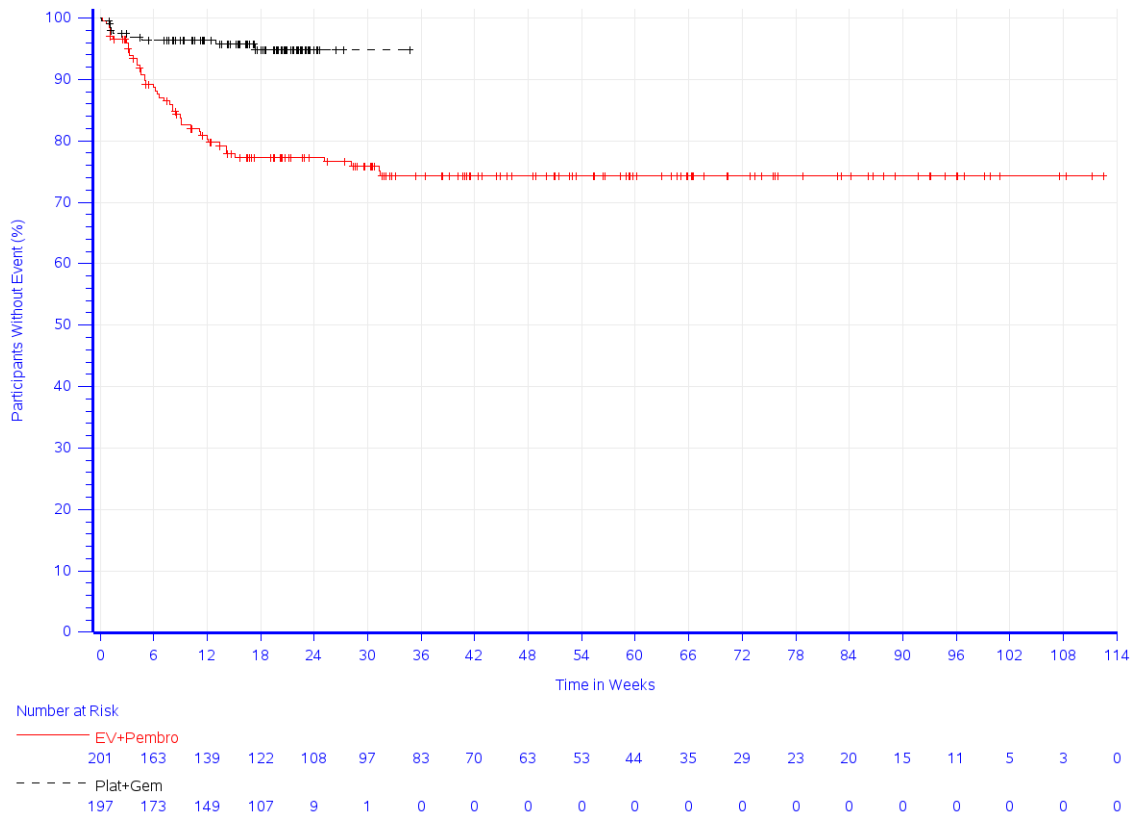


Abbildung 132: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dysgeusia

Abbildung 133: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysgeusia für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

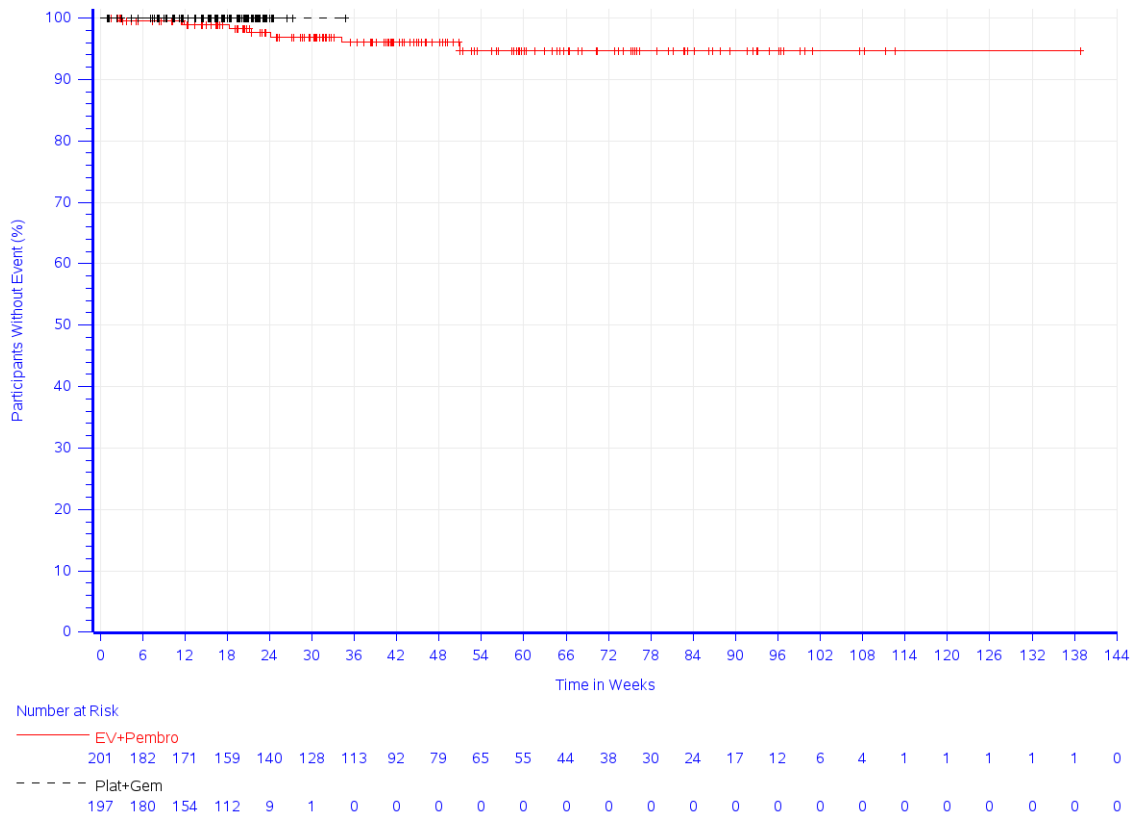
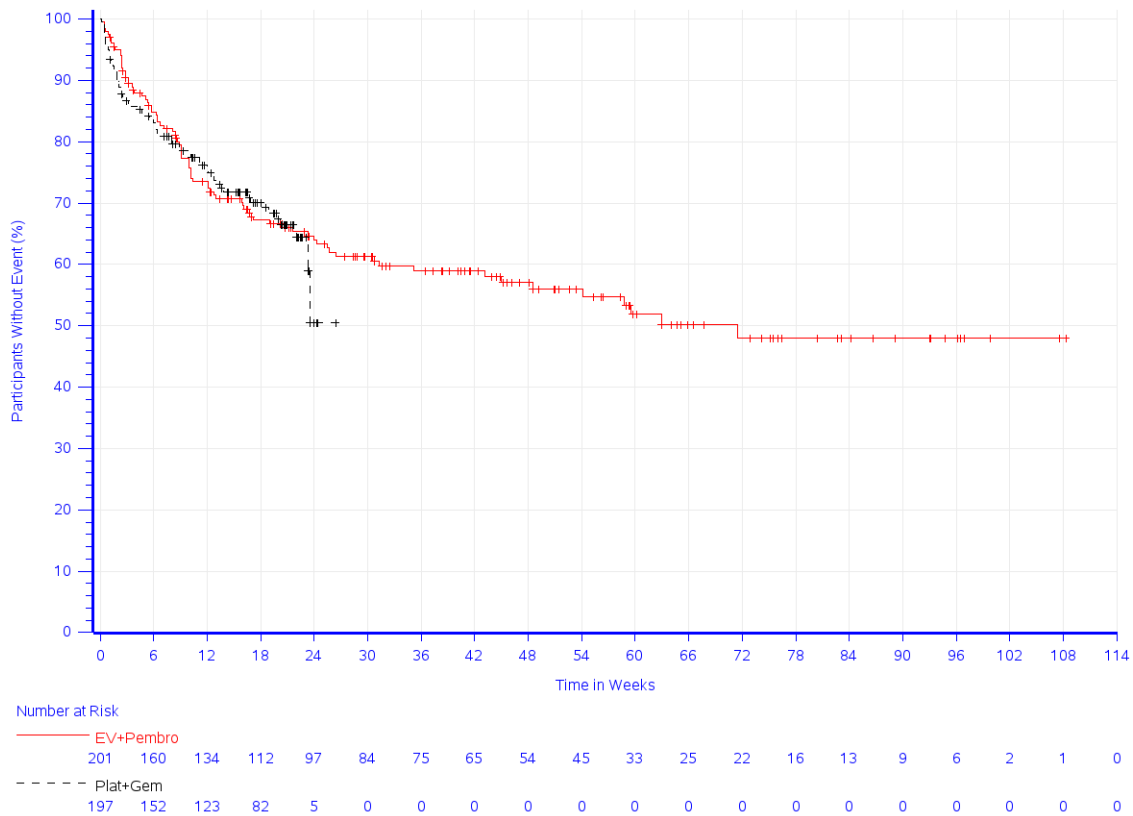


Abbildung 134: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Periphere sensorische Neuropathie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,66; 1,33]; $p = 0,729$; $p_{\text{adj}} = 0,801$) (Abbildung 135). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Pneumonitis (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p = 0,007$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 136)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Adverse Event - System Organ Class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Abbildung 135: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

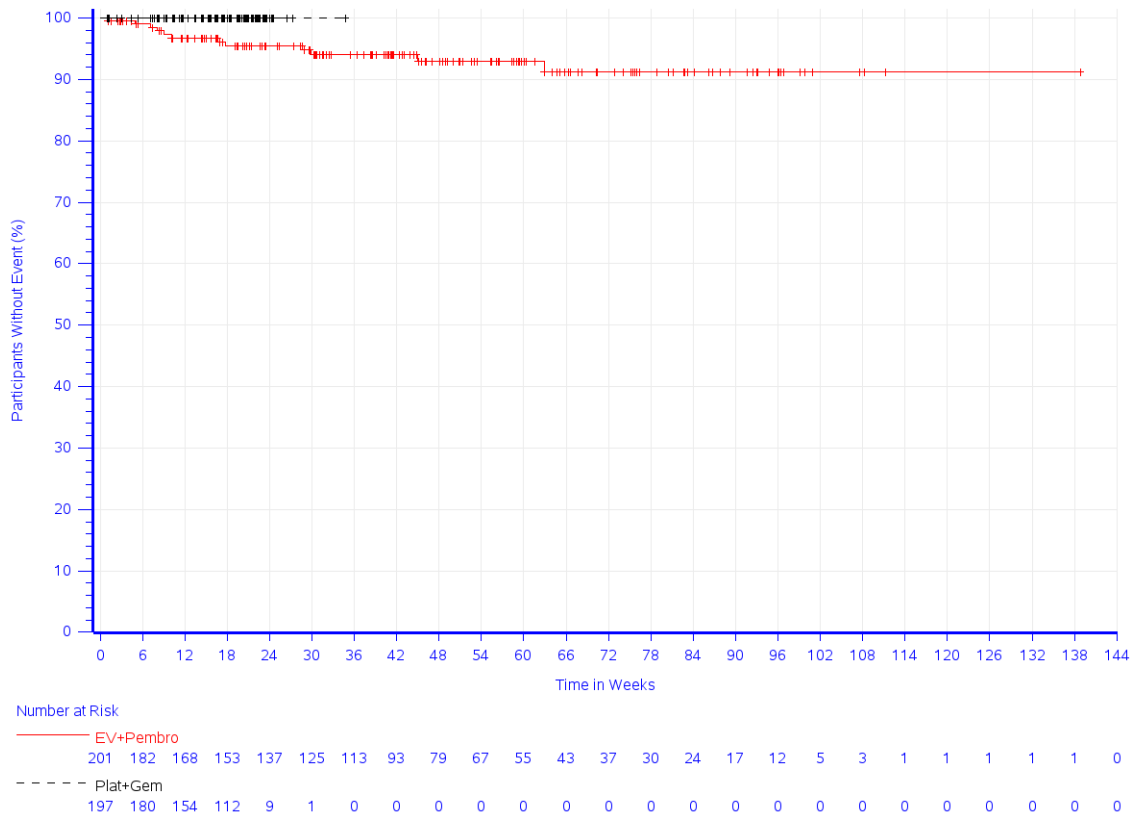


Abbildung 136: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 137) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 4,95 [3,60; 6,81]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-68):

- Alopezie (HR [95 %-KI]: 4,91 [2,63; 9,17]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 138)
- Dermatitis (HR [95 %-KI]: 9,41 [1,20; 73,59]; $p = 0,033$; $p_{\text{adj}} = 0,102$) (Abbildung 139)
- Trockene Haut (HR [95 %-KI]: 14,36 [3,43; 60,09]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,002$) (Abbildung 140)
- Ekzem (HR [95 %-KI]: 6,82 [1,55; 29,98]; $p = 0,011$; $p_{\text{adj}} = 0,044$) (Abbildung 141)
- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 4,92 [2,86; 8,48]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 142)
- Ausschlag makulo-papulös (HR [95 %-KI]: 11,39 [4,93; 26,33]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 143)

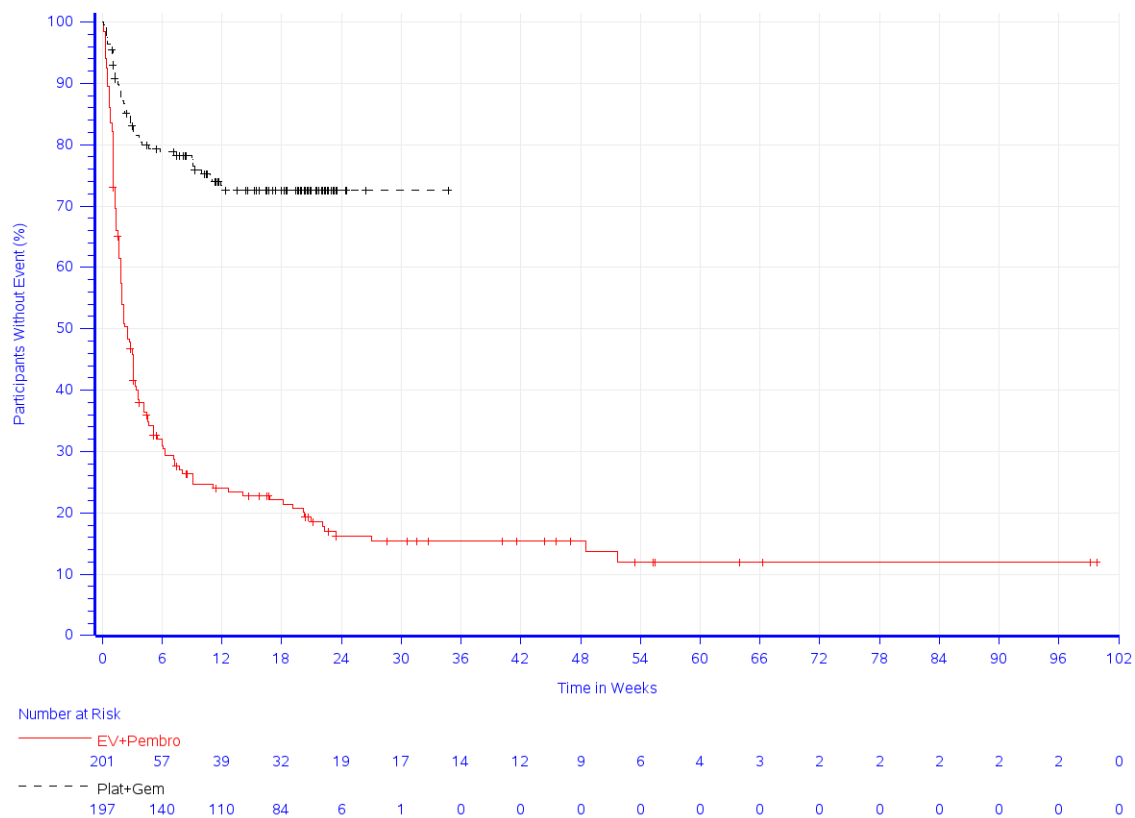
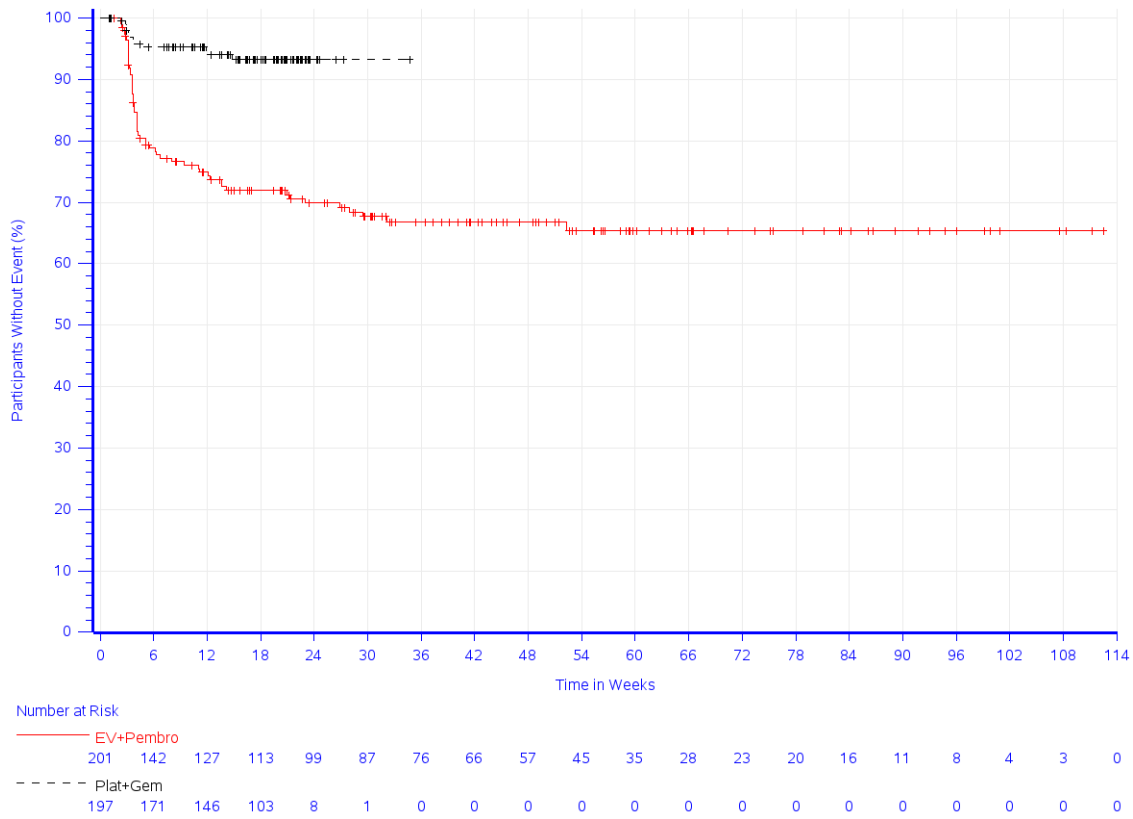
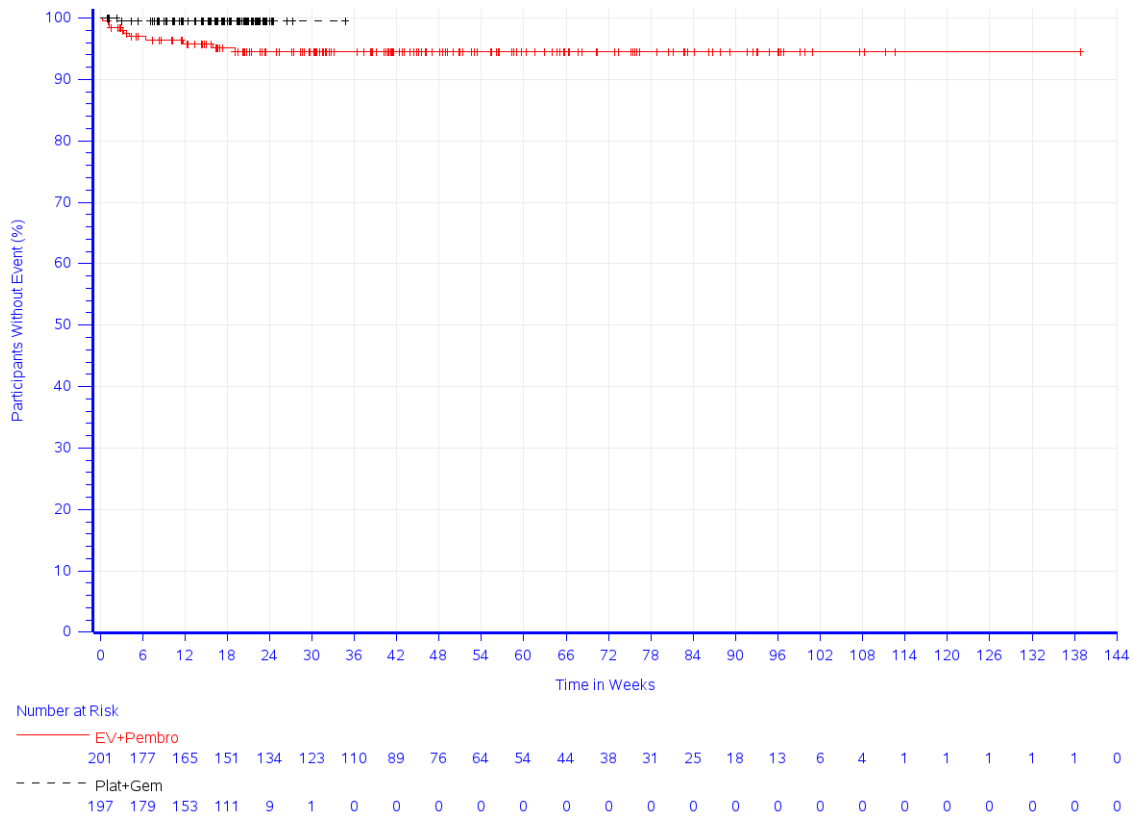


Abbildung 137: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Alopecia

Abbildung 138: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopecie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Dermatitis

Abbildung 139: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dermatitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

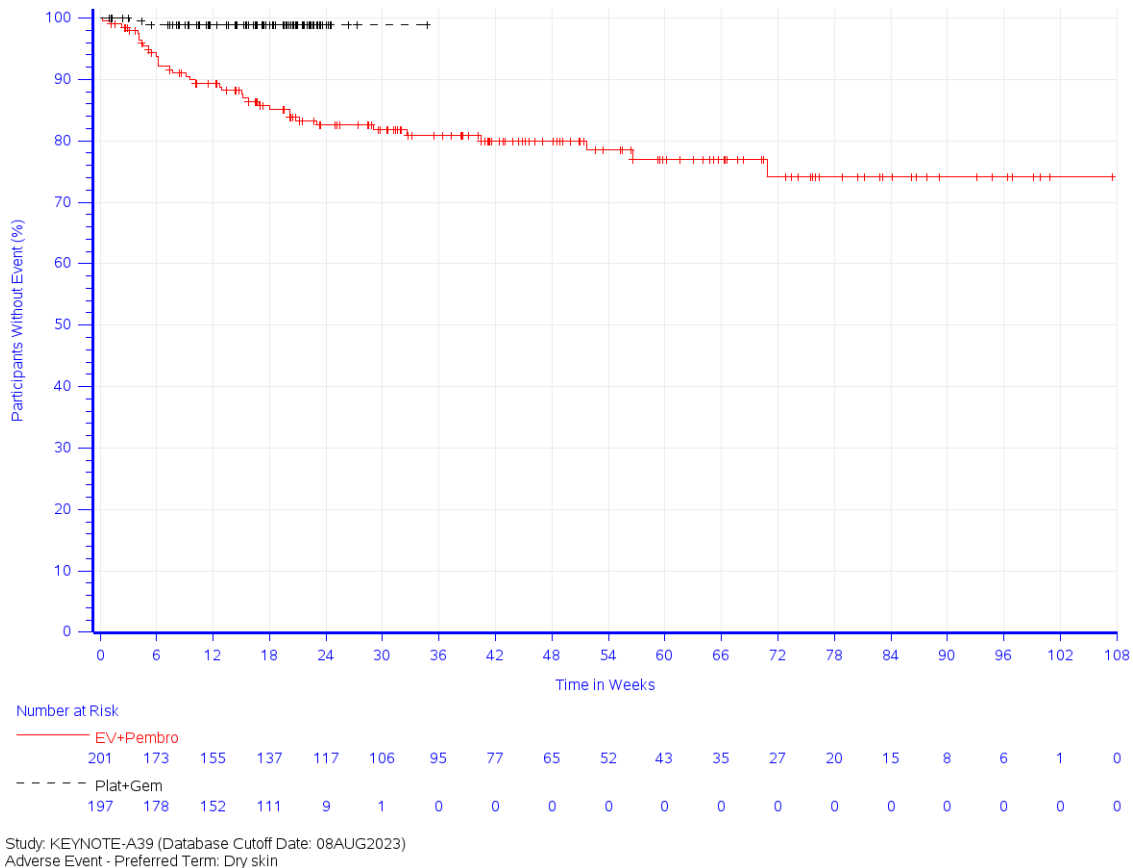
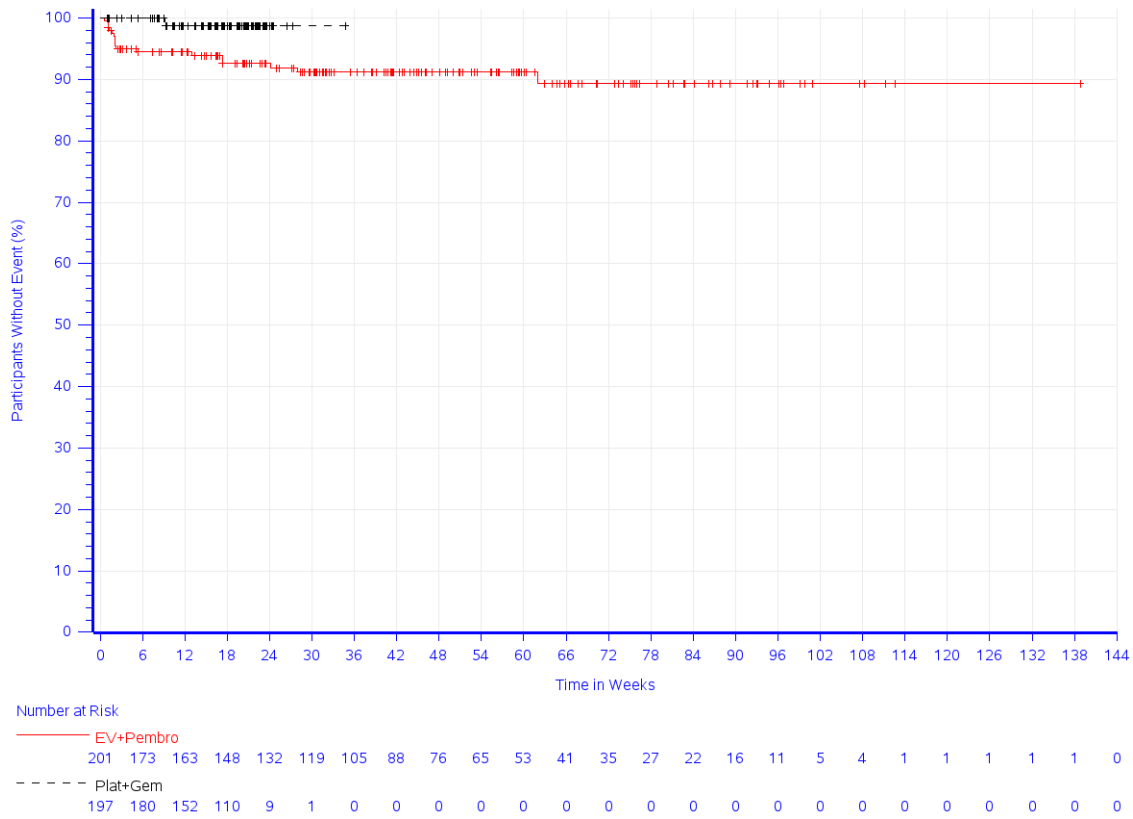
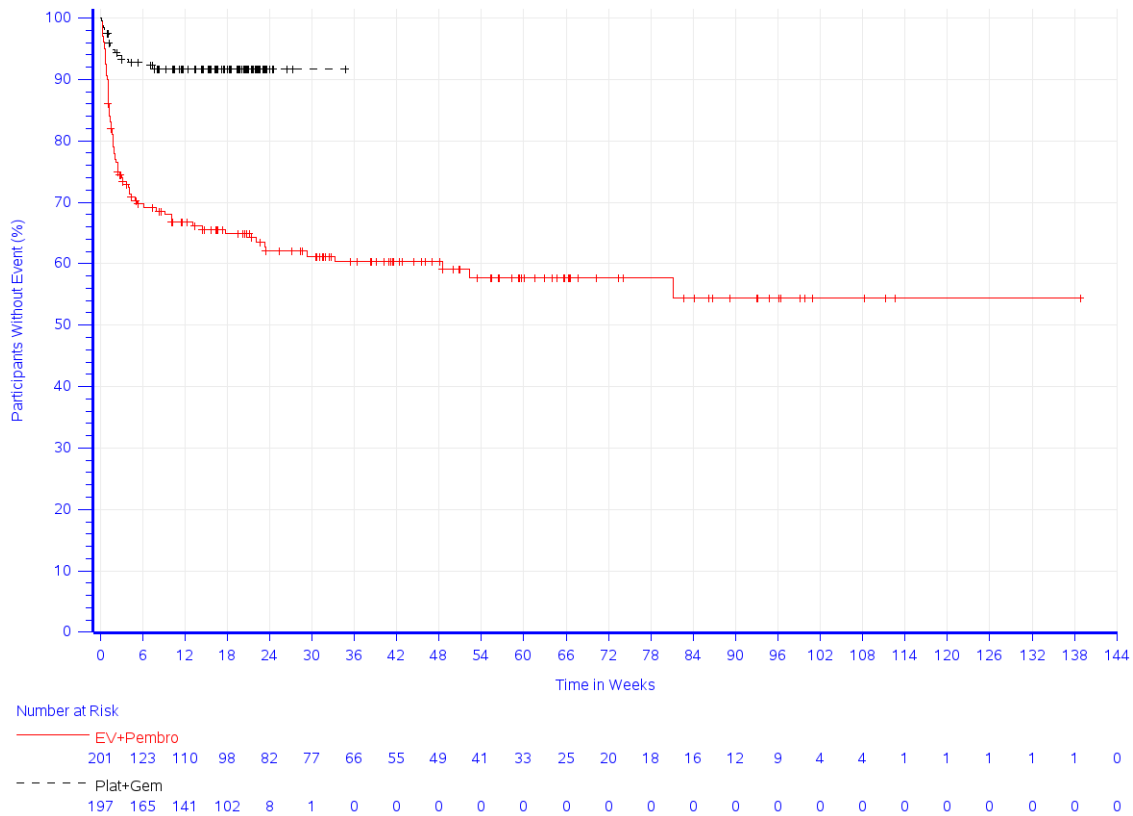


Abbildung 140: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Trockene Haut für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



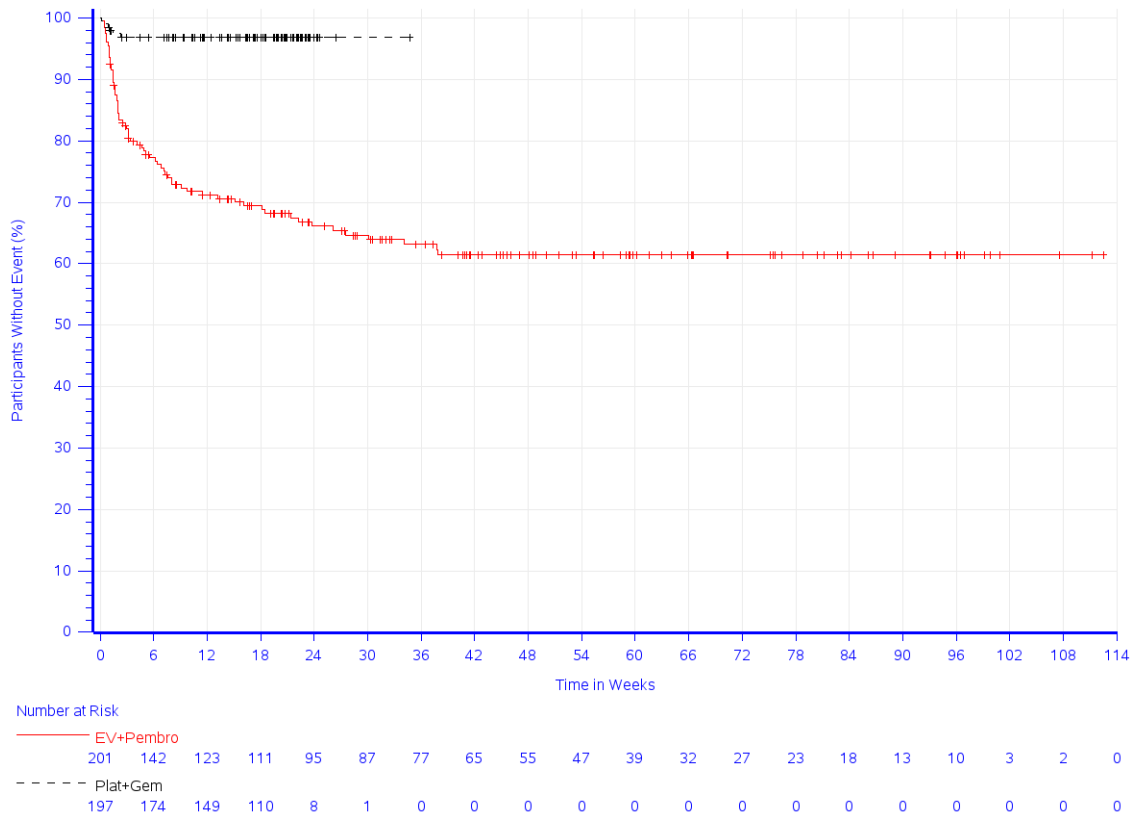
Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Eczema

Abbildung 141: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ekzem für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

Abbildung 142: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Adverse Event - Preferred Term: Rash maculo-papular

Abbildung 143: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	26 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,09 [0,03; 0,31]	< 0,001	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,62; 2,88]	0,463	0,534
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	18 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,63 [0,30; 1,30]	0,208	0,415
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (22,9)	Nicht erreicht [-; -]	34 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,48; 1,28]	0,330	0,527
Harnwegsinfekt	12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	14 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,19; 1,11]	0,085	n.s.

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	5 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,43 [0,86; 6,81]	0,092	0,247
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,6)	25,1 [25,1; -]	1,17 [0,53; 2,58]	0,692	0,692
Akute Nierenverletzung	14 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,99 [0,97; 9,17]	0,056	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,30; 1,73]	0,467	0,534
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	9,99 [1,29; 77,64]	0,028	0,111

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe wird 'n.a.' berichtet
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 144) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,09 [0,03; 0,31]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Tabelle 4-69).

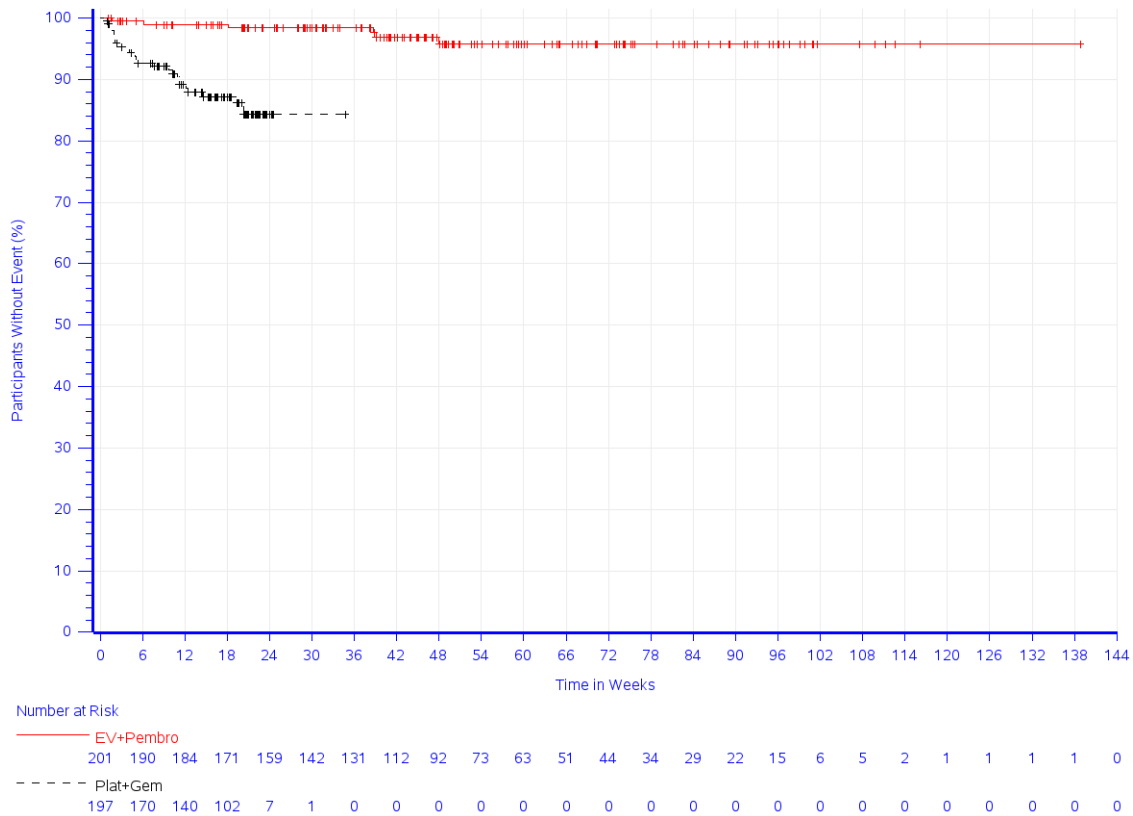
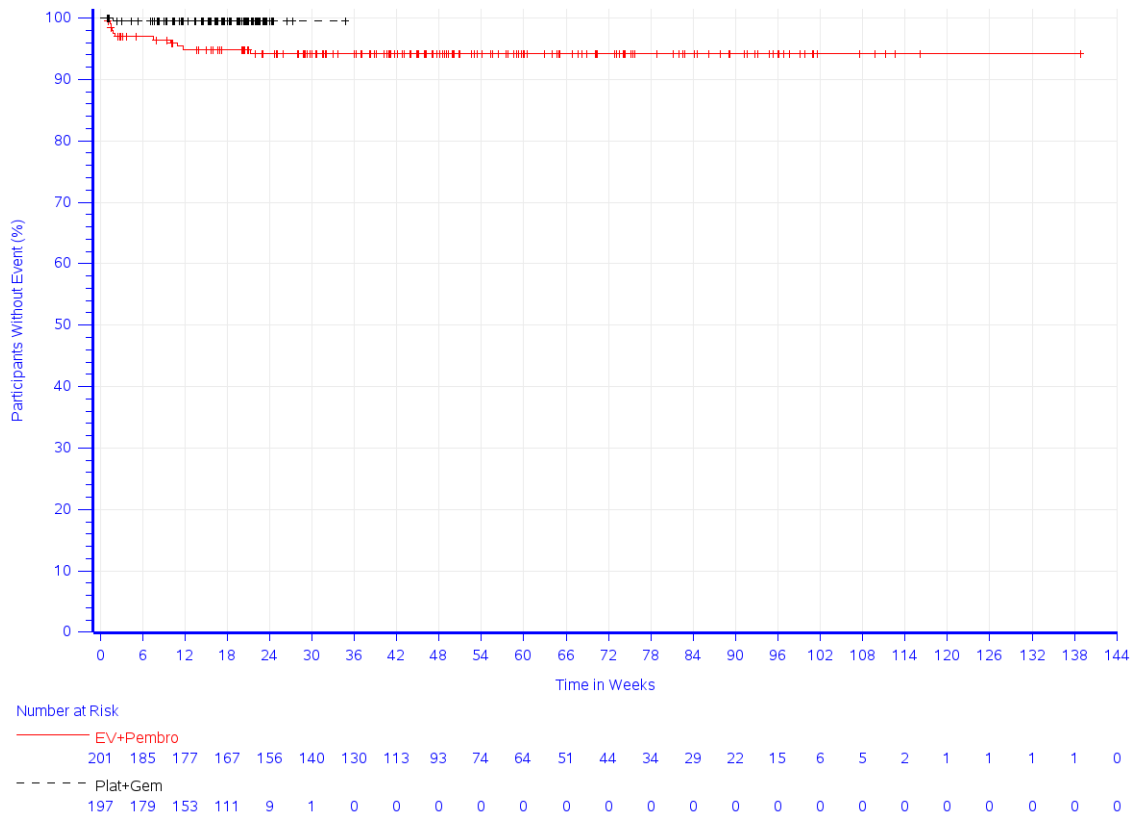


Abbildung 144: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 145) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 9,99 [1,29; 77,64]; $p = 0,028$; $p_{adj} = 0,167$) (Tabelle 4-69).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 145: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierte r p-Wert ^e
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (21,4)	Nicht erreicht [-; -]	135 (68,5)	5,7 [4,3; 7,1]	0,14 [0,09; 0,20]	< 0,001	< 0,001
Anämie	26 (12,9)	Nicht erreicht [-; -]	80 (40,6)	28,4 [14,1; -]	0,18 [0,11; 0,30]	< 0,001	< 0,001
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,09 [0,01; 0,70]	0,022	0,022
Leukopenie	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	13 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,14 [0,03; 0,64]	0,011	0,012
Neutropenie	14 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	78 (39,6)	Nicht erreicht [14,9; -]	0,10 [0,05; 0,19]	< 0,001	< 0,001

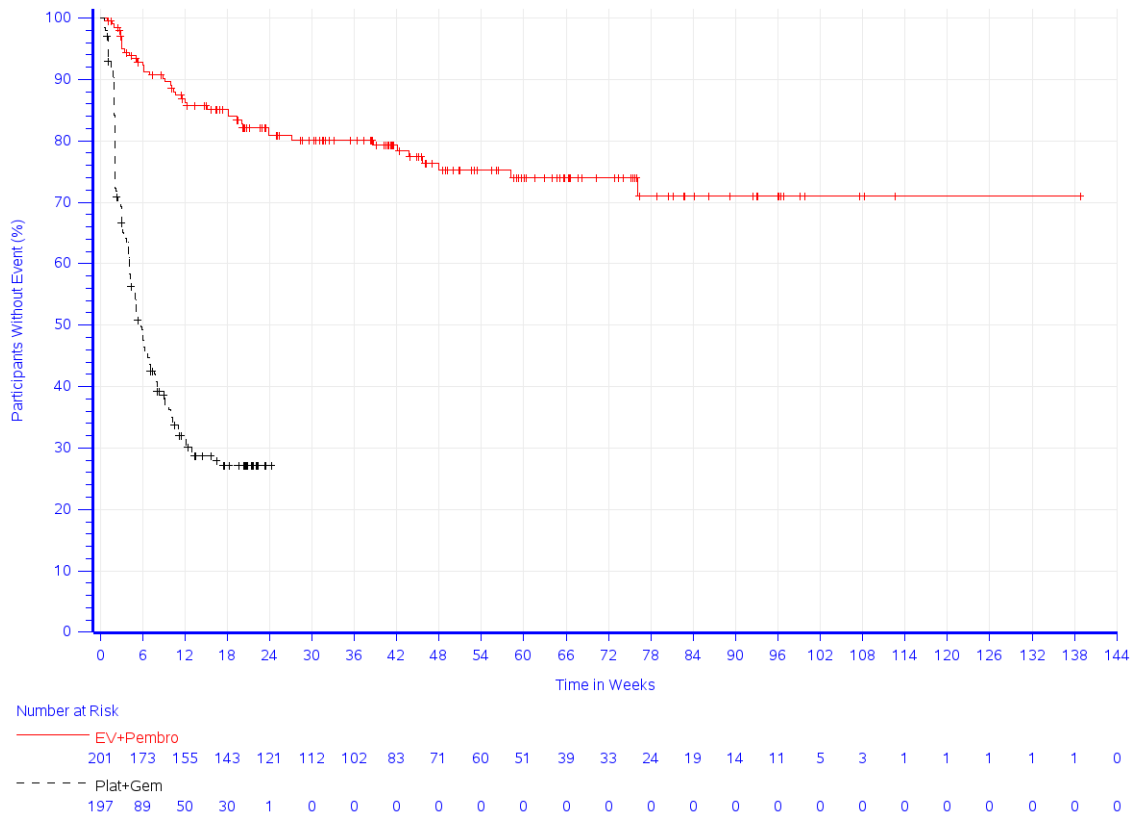
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
Thrombozytopenie	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	59 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,03 [0,01; 0,11]	< 0,001	< 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,56; 2,11]	0,814	0,814
Diarrhoe	11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [0,66; 6,93]	0,207	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (11,9)	Nicht erreicht [-; -]	23 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,35; 1,24]	0,193	0,322
Erschöpfung	11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	8 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,31; 2,30]	0,733	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (24,4)	Nicht erreicht [-; -]	36 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,51; 1,32]	0,412	0,589
Harnwegsinfekt	14 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,23; 1,17]	0,114	n.s.
Untersuchungen	29 (14,4)	Nicht erreicht [-; -]	36 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,30; 0,88]	0,015	0,049
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,11; 0,72]	0,008	0,010
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	17 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	21 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,79 [1,05; 3,05]	0,032	0,080
Hyperglykaemie	12 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	10,71 [1,38; 82,93]	0,023	n.s.
Hyponatraemie	15 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	7 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,68 [0,67; 4,24]	0,268	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	20 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,42; 4,81]	0,575	0,719
Periphere sensorische Neuropathie	11 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,164	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	15 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,57; 2,23]	0,736	0,814
Akute Nierenverletzung	14 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	4 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	3,05 [0,99; 9,36]	0,051	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	16 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,28; 1,27]	0,181	0,322
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	15,28 [3,65; 63,88]	< 0,001	< 0,001
Ausschlag makulo-papuloes	20 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe wird 'n.a.' berichtet

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro (N ^b =201)		Plat+Gem (N ^b =197)		EV+Pembro vs. Plat+Gem		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^e [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f}	Adjustierter p-Wert ^g
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)							
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren							
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 146) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,09; 0,20]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-70):

- Anämie (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,11; 0,30]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 147)
- Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,09 [0,01; 0,70]; $p = 0,022$; $p_{\text{adj}} = 0,024$) (Abbildung 148)
- Leukopenie (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,03; 0,64]; $p = 0,011$; $p_{\text{adj}} = 0,013$) (Abbildung 149)
- Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,05; 0,19]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 150)
- Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]: 0,03 [0,01; 0,11]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 151)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Severe Adverse Event - System Organ Class: Blood and lymphatic system disorders

Abbildung 146: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

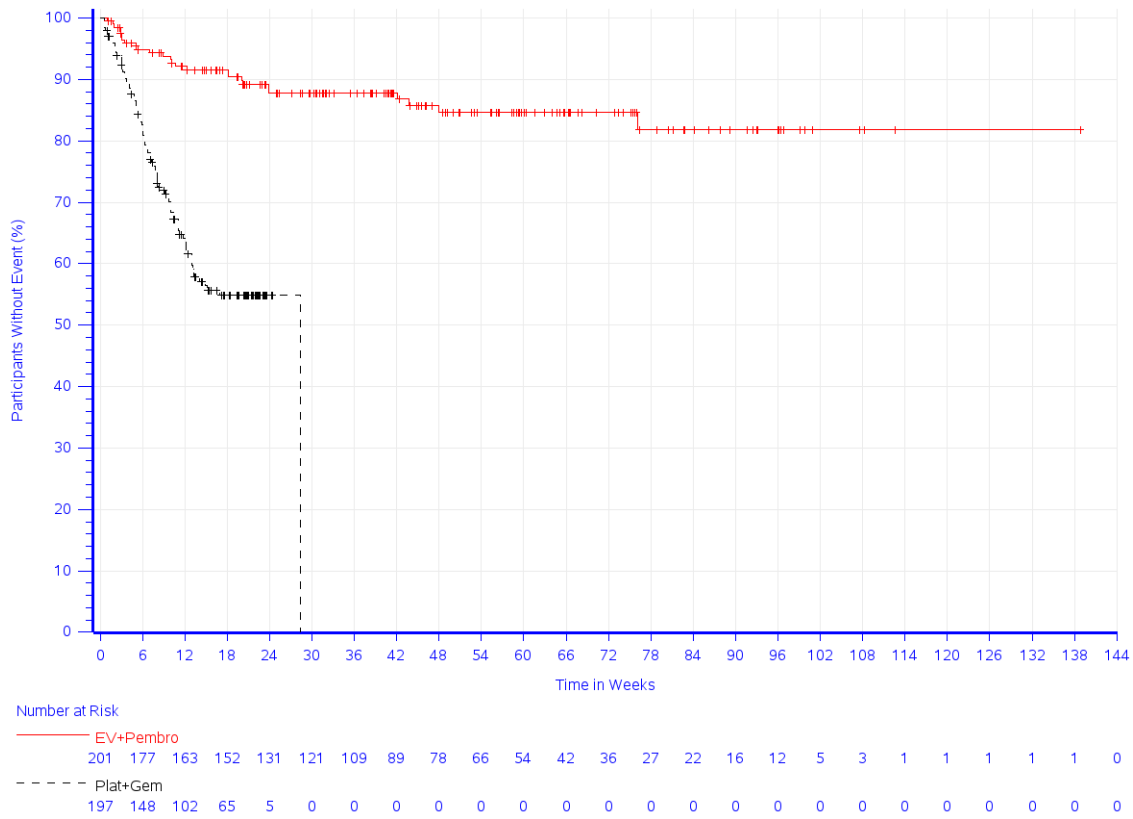


Abbildung 147: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Anämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

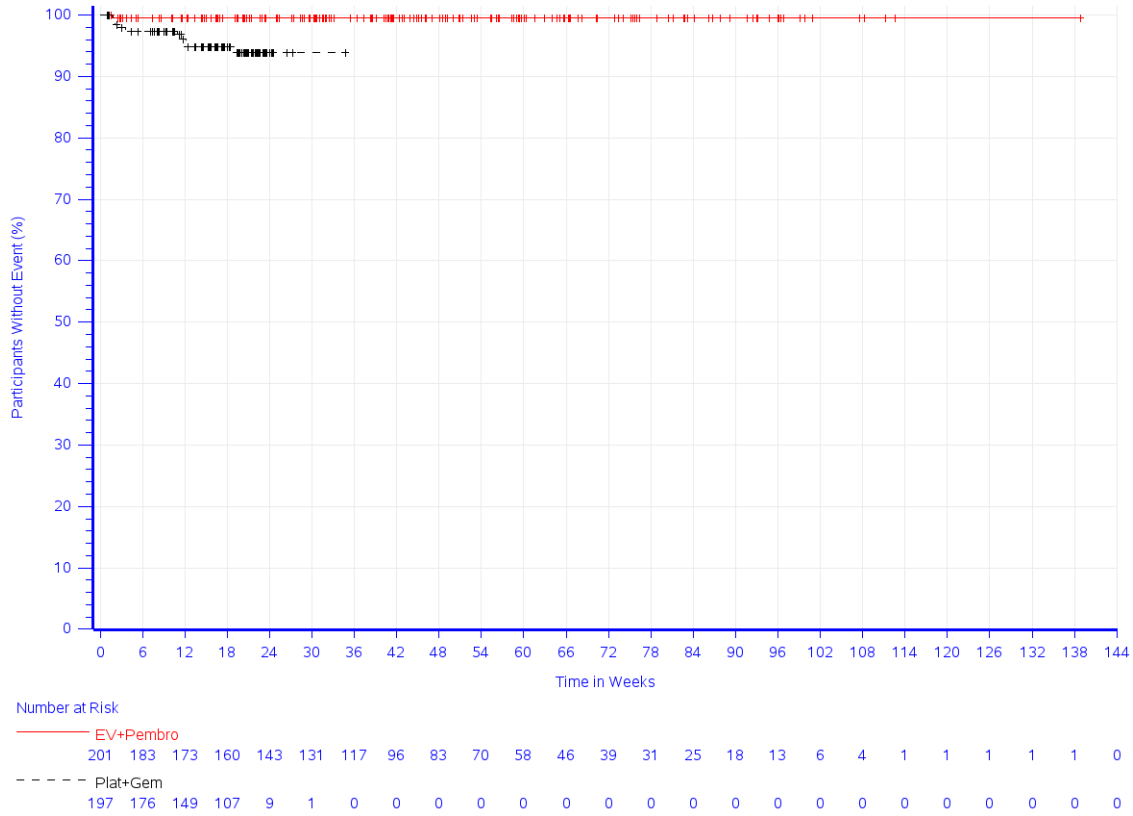


Abbildung 148: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Febrile Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

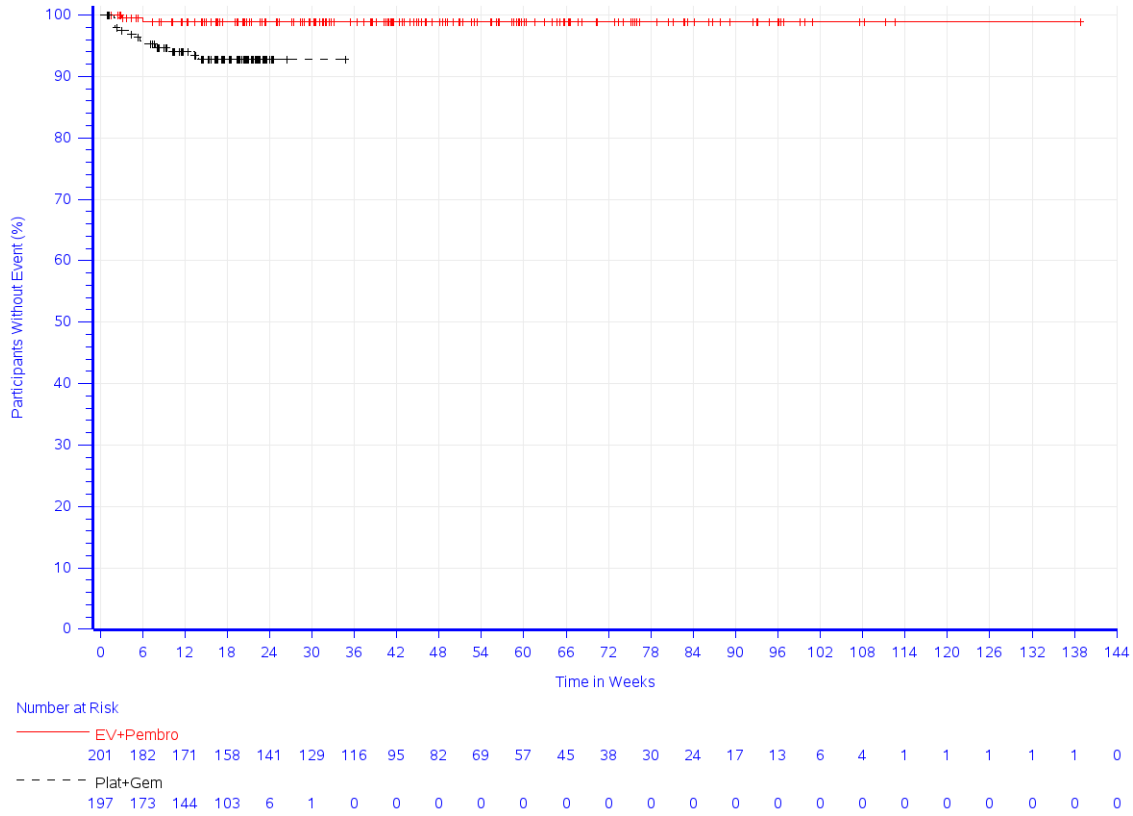


Abbildung 149: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leukopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

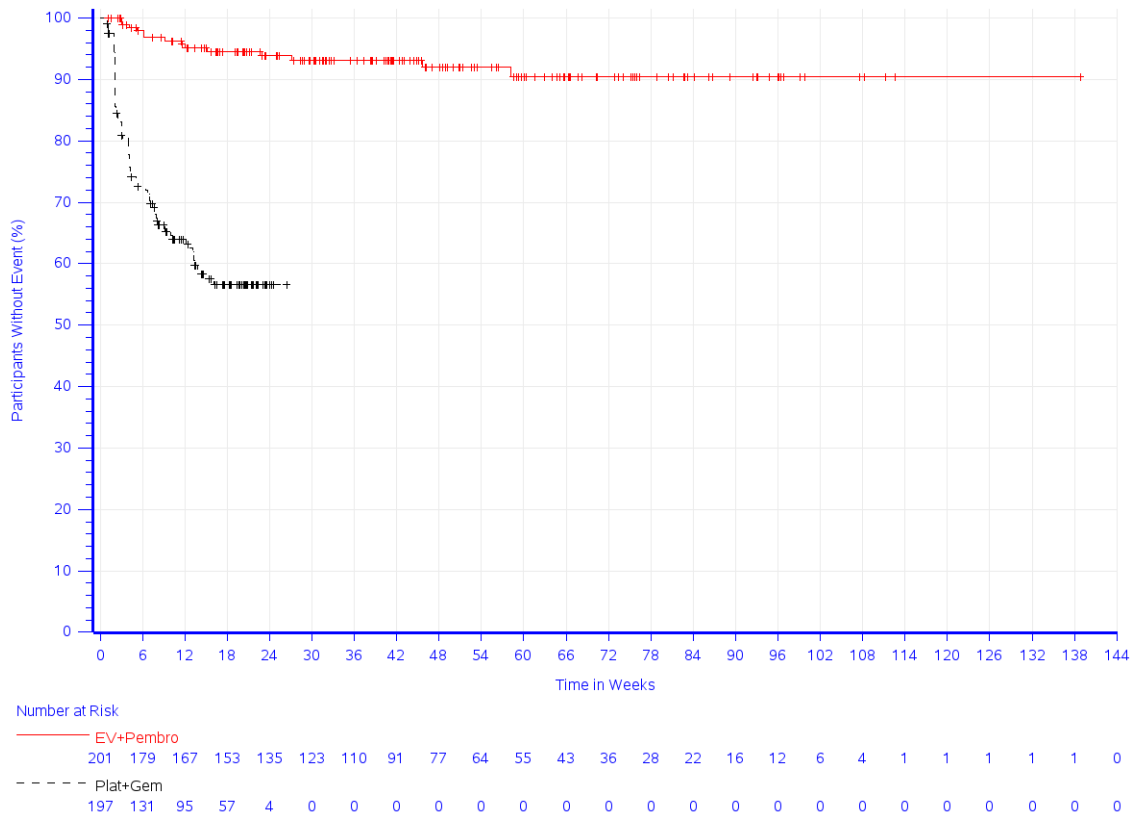


Abbildung 150: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutropenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

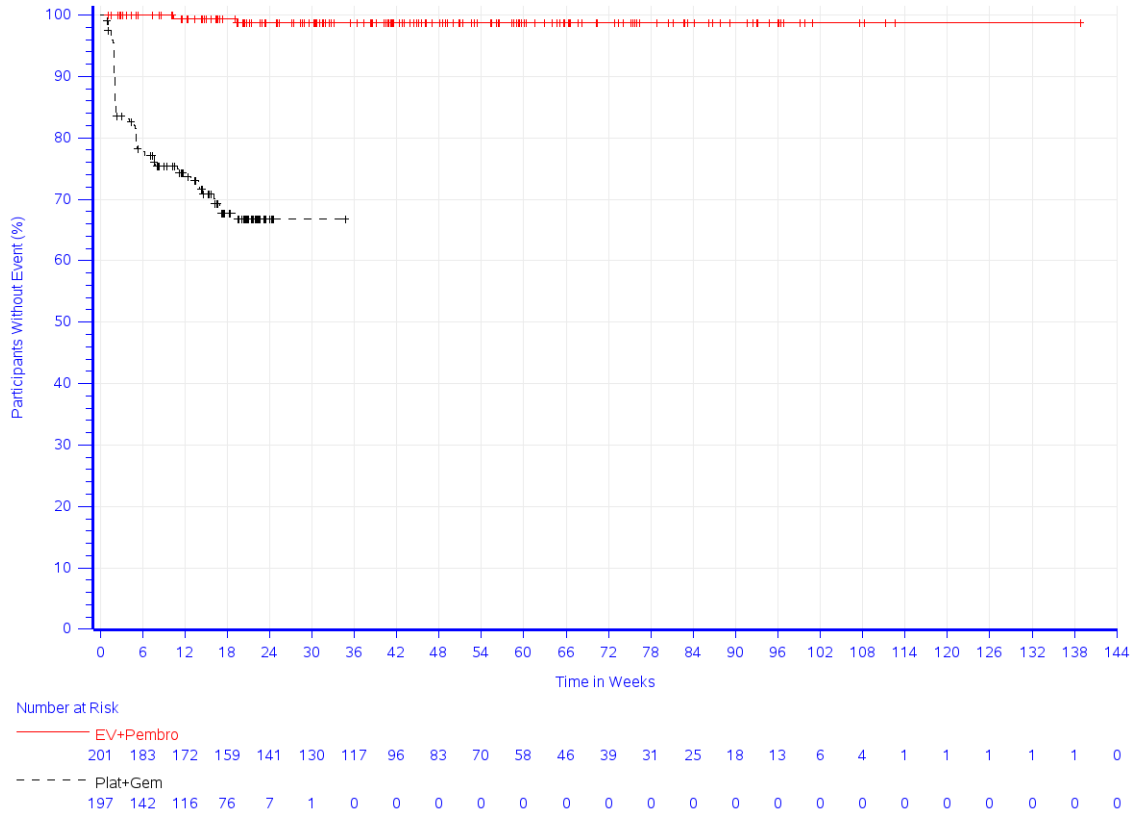
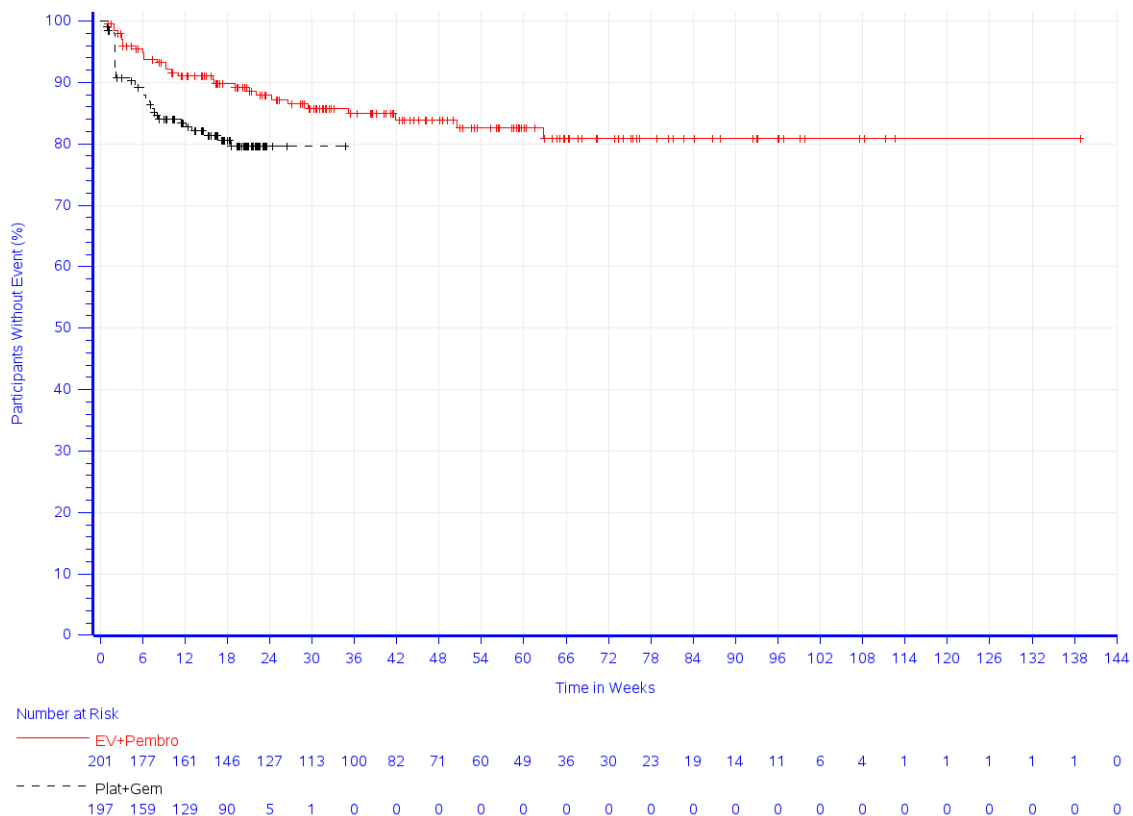


Abbildung 151: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytopenie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

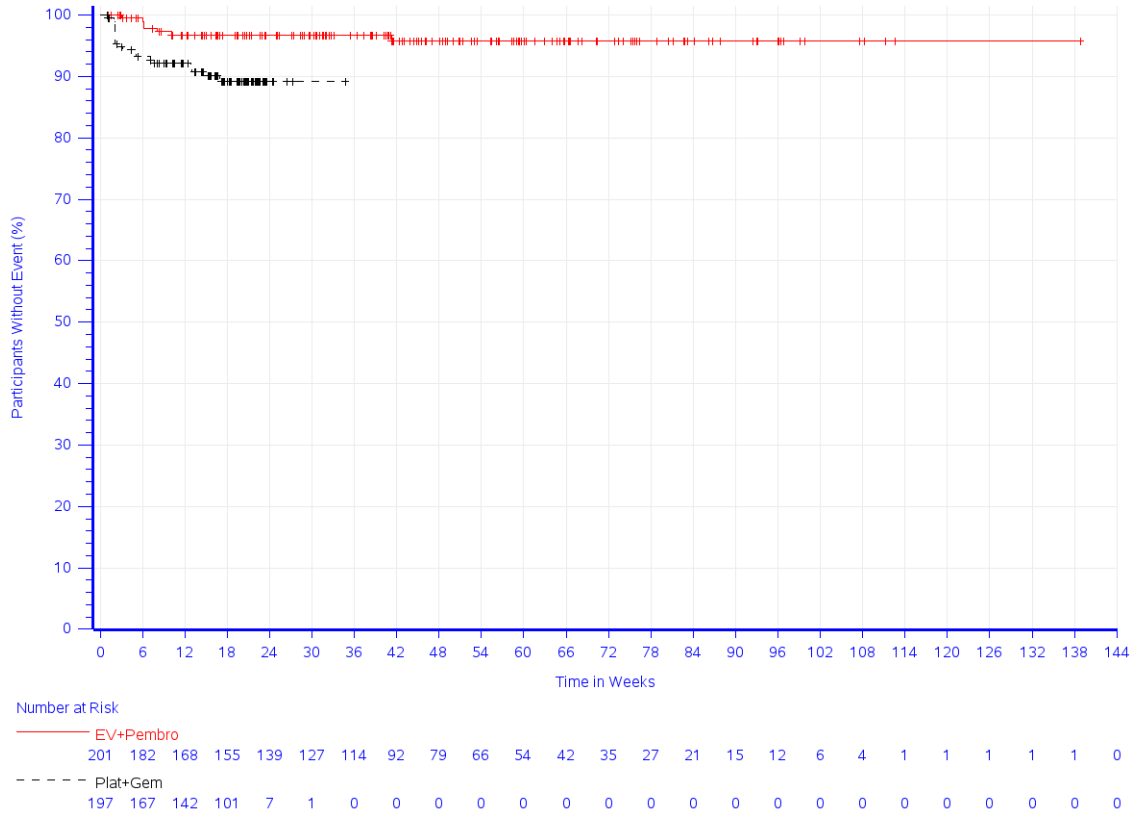
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen (Abbildung 152) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,30; 0,88]; $p = 0,015$; $p_{\text{adj}} = 0,068$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-70):

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,11; 0,72]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,011$) (Abbildung 153)
- Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 154)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event - System Organ Class: Investigations

Abbildung 152: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Untersuchungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Severe Adverse Event - Preferred Term: Neutrophil count decreased

Abbildung 153: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

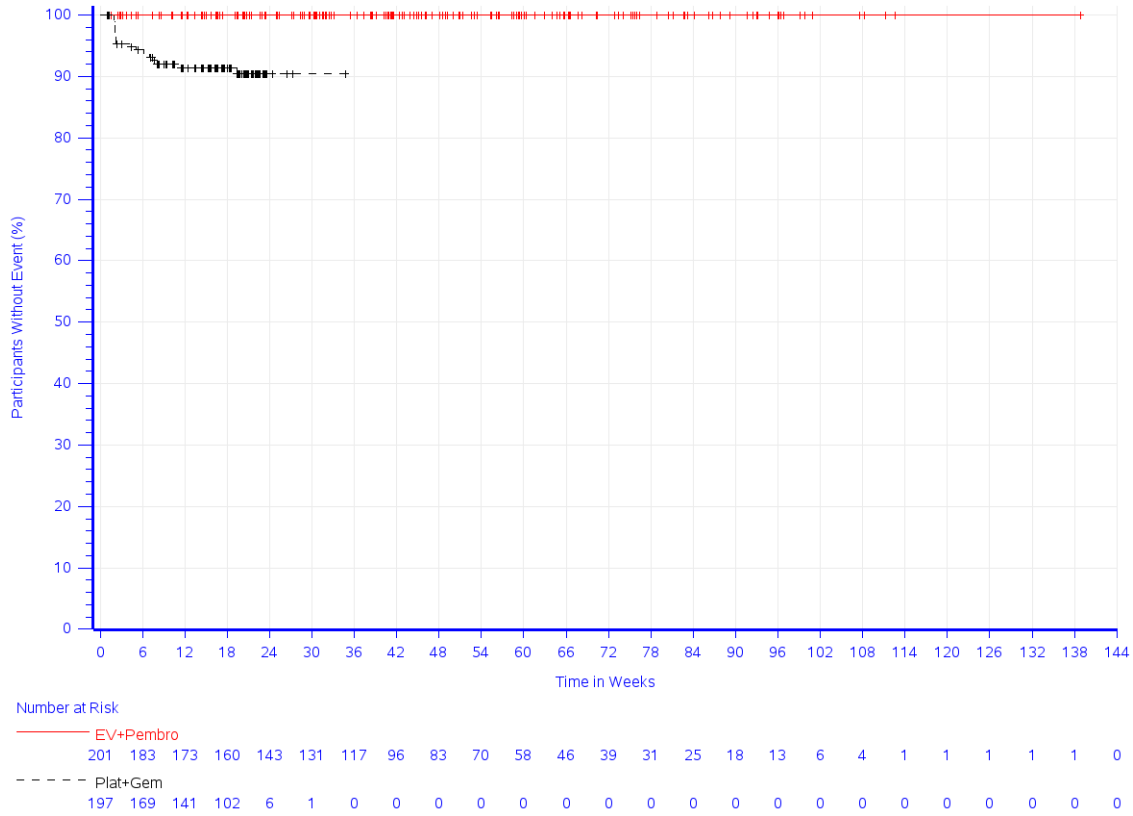
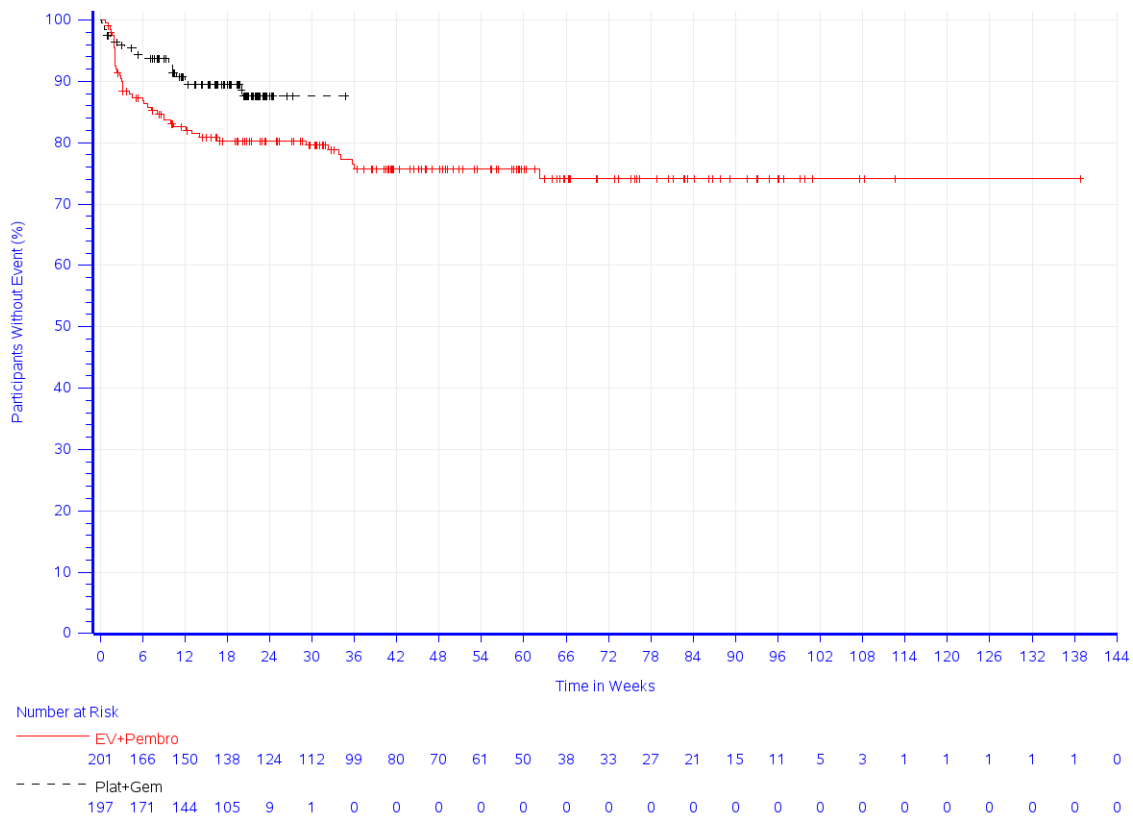


Abbildung 154: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Thrombozytenzahl vermindert für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

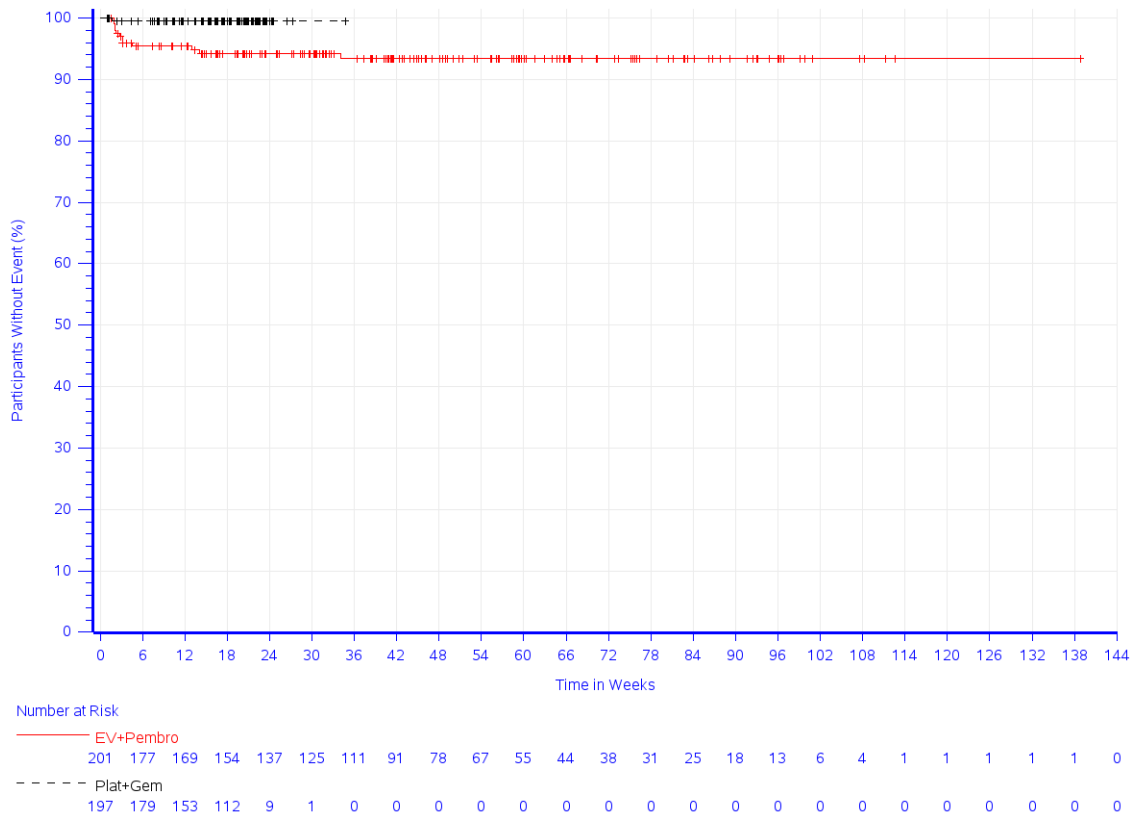
In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 155) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 1,79 [1,05; 3,05]; $p = 0,032$; $p_{\text{adj}} = 0,112$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-70):

- Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 10,71 [1,38; 82,93]; $p = 0,023$; $p_{\text{adj}} = \text{n.s.}$) (Abbildung 156)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event - System Organ Class: Metabolism and nutrition disorders

Abbildung 155: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

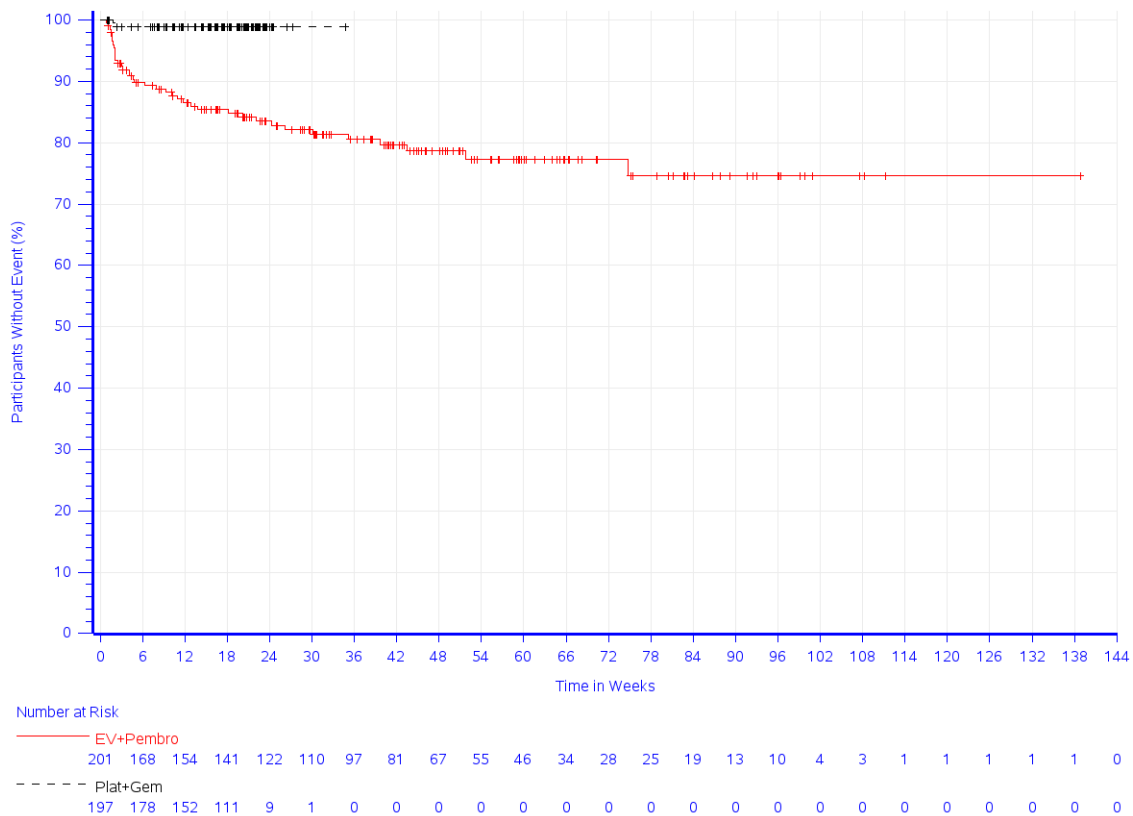


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Severe Adverse Event - Preferred Term: Hyperglycaemia

Abbildung 156: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hyperglykämie für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Abbildung 157) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 15,28 [3,65; 63,88]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-70):

- Ausschlag makulo-papulös (HR [95 %-KI]: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (HR nicht berechenbar) (Abbildung 158)



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 157: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

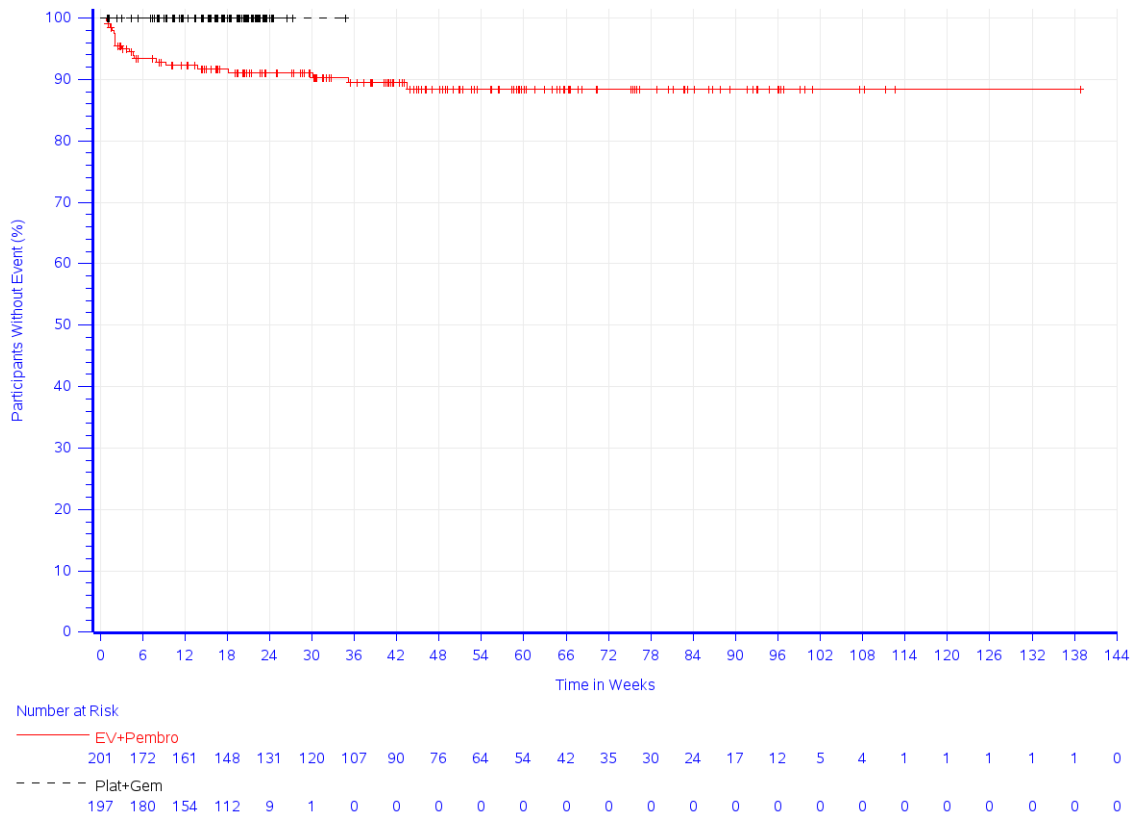


Abbildung 158: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag makulo-papulös für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) der Studie KEYNOTE A39

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^c = 201)	Plat+Gem (N ^c = 197)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	83 (41,3)	35 (17,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,5)	18 (9,1)
Anämie	1 (0,5)	5 (2,5)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	5 (2,5)
Neutropenie	0 (0,0)	5 (2,5)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	2 (1,0)
Immunthrombozytopenie	1 (0,5)	0 (0,0)
Panzytopenie	0 (0,0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	4 (2,0)	1 (0,5)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzstillstand	0 (0,0)	1 (0,5)
Herzversagen	1 (0,5)	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,5)	0 (0,0)
Myokarditis	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0,0)	1 (0,5)
Tinnitus	0 (0,0)	1 (0,5)

Studie: KEYNOTE A39 ^a Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^c = 201)	Plat+Gem (N ^c = 197)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2,5)	0 (0,0)
Diarrhoe	2 (1,0)	0 (0,0)
Kolitis ulcerosa	1 (0,5)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (0,5)	0 (0,0)
Paraesthesie oral	1 (0,5)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (3,5)	3 (1,5)
Asthenie	3 (1,5)	0 (0,0)
Erschöpfung	1 (0,5)	1 (0,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	2 (1,0)
Multiorganversagen	1 (0,5)	0 (0,0)
Leistung vermindert	1 (0,5)	0 (0,0)
Ploetzlicher Tod	1 (0,5)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
autoimmune Hepatitis	1 (0,5)	0 (0,0)
Cholangitis sklerosierend	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypertransaminasaemie	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	0 (0,0)
Sarkoidose	1 (0,5)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,5)	3 (1,5)
Sepsis	1 (0,5)	1 (0,5)
COVID-19	1 (0,5)	0 (0,0)
Zystitis	0 (0,0)	1 (0,5)
Peritonitis	0 (0,0)	1 (0,5)
Pneumonie	1 (0,5)	0 (0,0)
Aspirationspneumonie	1 (0,5)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,5)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (1,5)	2 (1,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,5)	1 (0,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Appetit vermindert	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyponatraemie	1 (0,5)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (1,0)	0 (0,0)
Arthralgie	1 (0,5)	0 (0,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (13,4)	1 (0,5)
Periphere sensorische Neuropathie	20 (10,0)	0 (0,0)
Paraesthesie	2 (1,0)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,5)
Dysgeusie	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypoaesthesie	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankung des Nervensystems	1 (0,5)	0 (0,0)
Neuralgie	1 (0,5)	0 (0,0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (4,5)	0 (0,0)
Akute Nierenverletzung	4 (2,0)	0 (0,0)
Nierenversagen	2 (1,0)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,5)	0 (0,0)
Immunvermittelte Nephritis	1 (0,5)	0 (0,0)
Proteinurie	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (4,5)	2 (1,0)
Pneumonitis	4 (2,0)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (1,0)	0 (0,0)
Autoimmune Lungenerkrankung	1 (0,5)	0 (0,0)
Hämoptoe	0 (0,0)	1 (0,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,5)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,5)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	EV+Pembro (N ^c = 201)	Plat+Gem (N ^c = 197)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^b		
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (6,5)	1 (0,5)
Ausschlag makulo-papuloes	3 (1,5)	0 (0,0)
Epidermolysis acuta toxica	2 (1,0)	0 (0,0)
Akut generalisierendes pustuloeses Exanthem	0 (0,0)	1 (0,5)
Ekzem	1 (0,5)	0 (0,0)
Lichen planus	1 (0,5)	0 (0,0)
Papeln	1 (0,5)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (0,5)	0 (0,0)
Makuloeser Ausschlag	1 (0,5)	0 (0,0)
Ausschlag morbilliform	1 (0,5)	0 (0,0)
Blasiger Hautausschlag	1 (0,5)	0 (0,0)
Hauthyperpigmentierung	1 (0,5)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Verschluss der Arteria iliaca	1 (0,5)	0 (0,0)
Orthostasesyndrom	1 (0,5)	0 (0,0)
Schock	0 (0,0)	1 (0,5)

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist
c: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE A39 brachen im Interventionsarm 41,3 % und im Kontrollarm 17,8 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede zwischen den Studienarmen beruhen, waren Erkrankungen des Nervensystems (13,4 % vs. 0,5 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1,5 % vs. 9,1 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (6,5 % vs. 0,5 %) (siehe Tabelle 4-71).

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE A39 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit den (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) – RCT

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE A39	<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV)</p> <p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AESI EV • Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AESI EV</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AESI EV ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AESI EV.</p> <p><u>Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AESI EV nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p> <p>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab)</p> <p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab • Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI Pembrolizumab ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI Pembrolizumab.</p> <p><u>Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI Pembrolizumab nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AESI EV wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt und liegt dem Anhang 4-G bei. Die AEOSI Pembrolizumab wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei.</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wird der 1. Datenschnitt (08. August 2023) verwendet
	Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.
AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse	

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE A39						
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV)						
Schwerwiegende AESI EV	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab)						
Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE A39 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE A39 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (12). Die Endpunkte Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) wurden innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) sind somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) ergänzend dargestellt.

Cisplatin geeignet

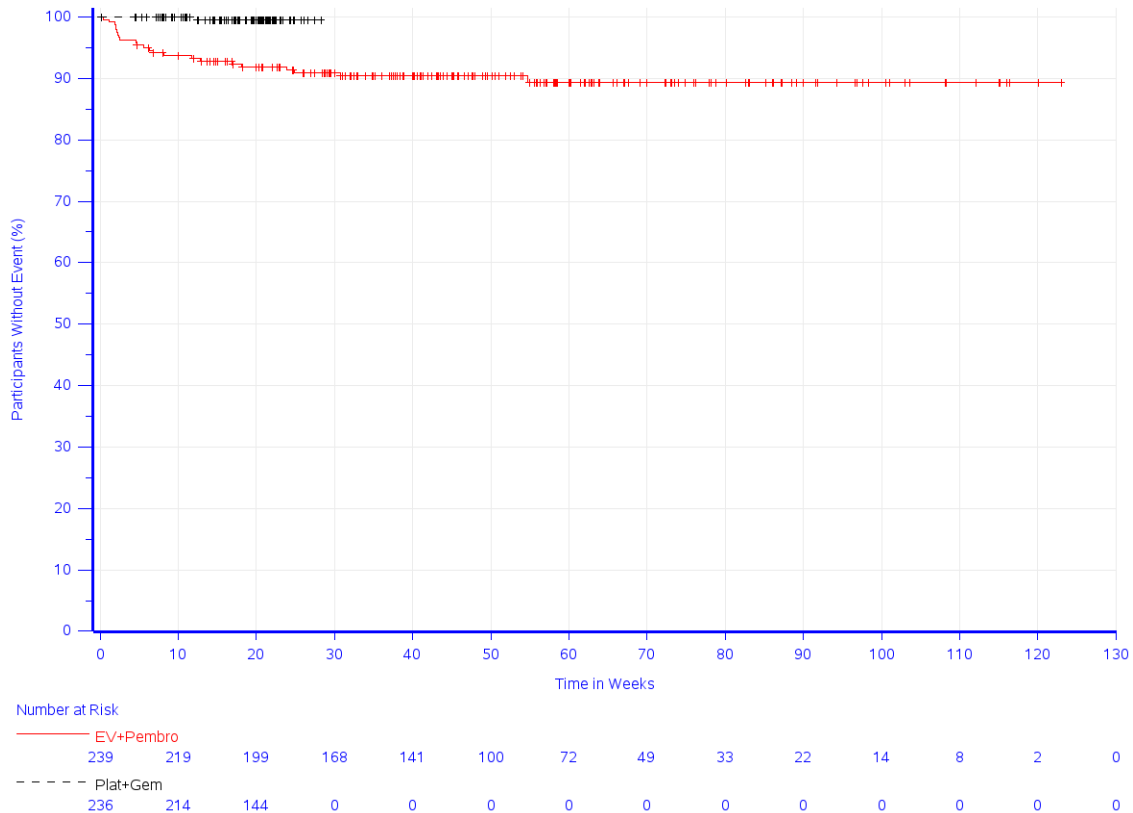
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende AESI für EV	239	23 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	236	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	18,58 [2,49; 138,71]	0,004
Schwere AESI (CTCAE-Grad 3-5) für EV	239	71 (29,7)	Nicht erreicht [66,14; -]	236	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	14,99 [4,65; 48,27]	< 0,001
Schwerwiegende AEOSI für Pembrolizumab	239	34 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	236	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	11,64 [2,76; 49,11]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) für Pembrolizumab	239	49 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	236	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	11,06 [3,39; 36,07]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AESI EV

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AESI EV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 18,58 [2,49; 138,71]; $p = 0,004$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-74; Abbildung 159).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Serious Adverse Event of Special Interest for EV

Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AESI EV der Studie KEYNOTE A39

Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 14,99 [4,65; 48,27]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-74; Abbildung 160).

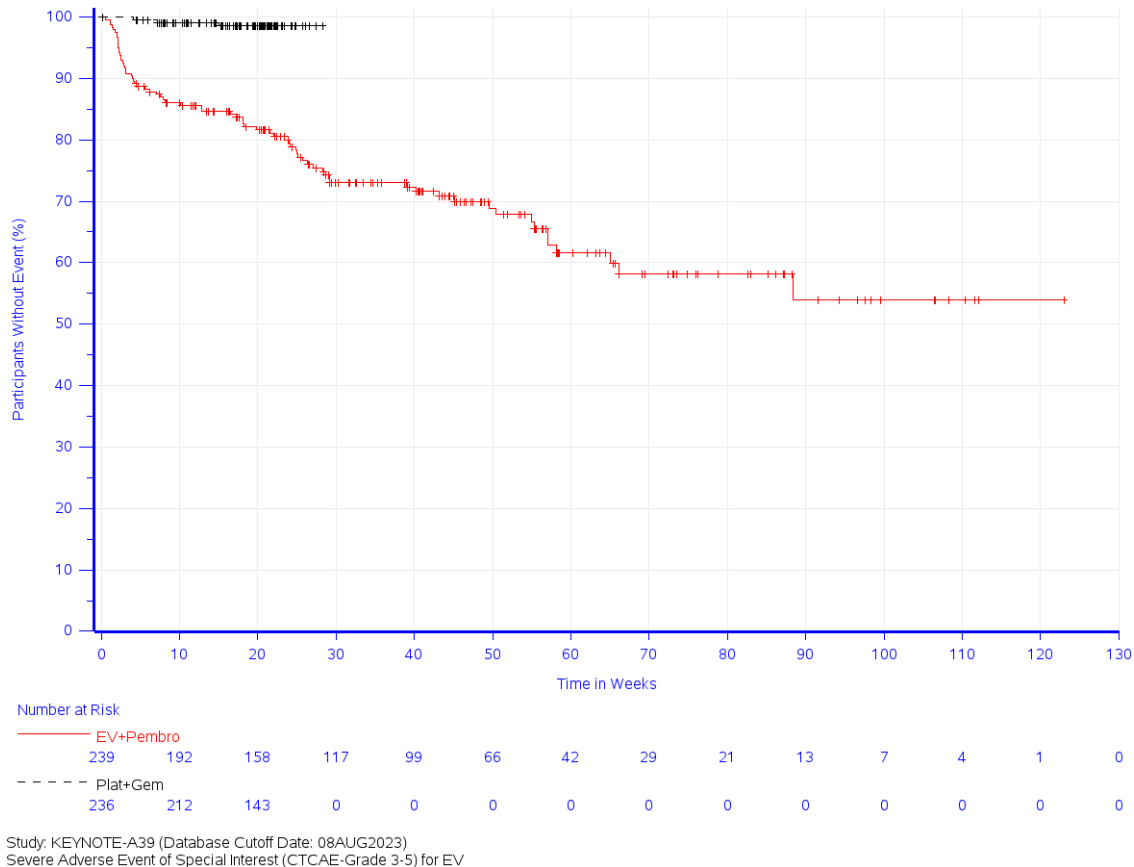


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39

Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 11,64 [2,76; 49,11]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-74; Abbildung 161).

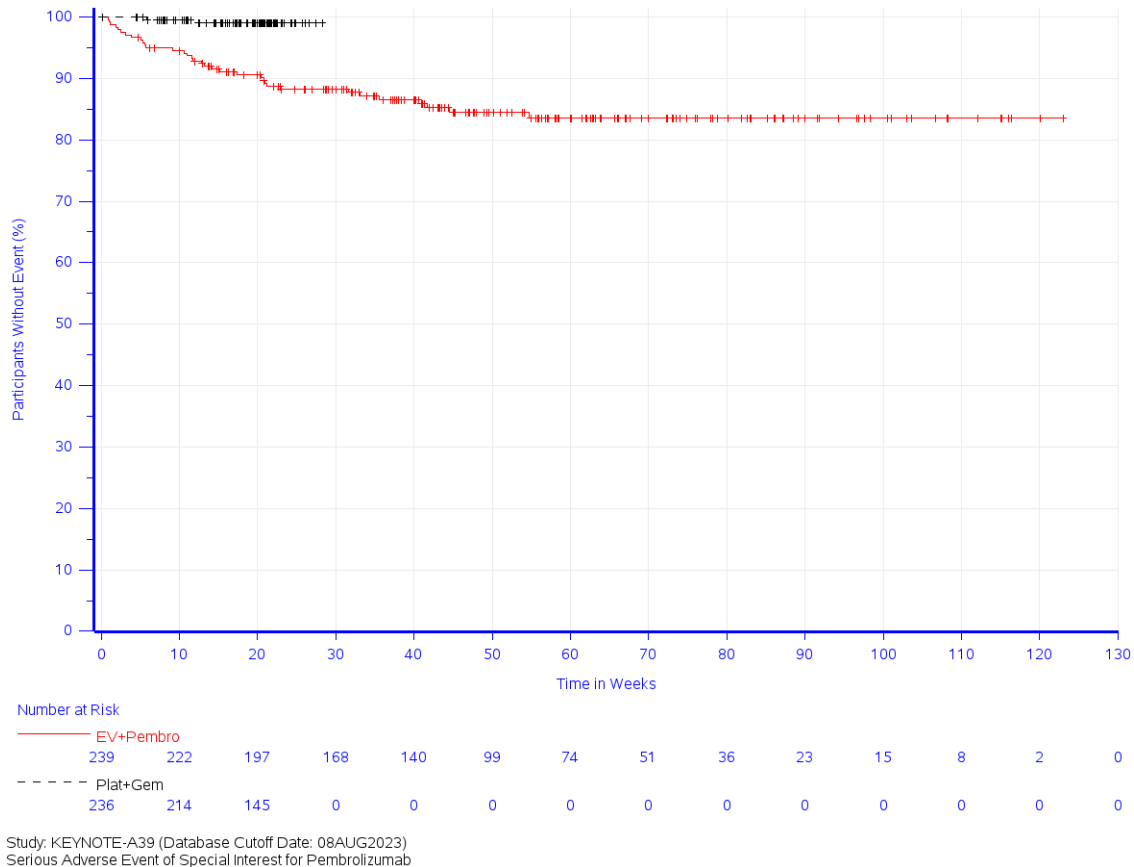
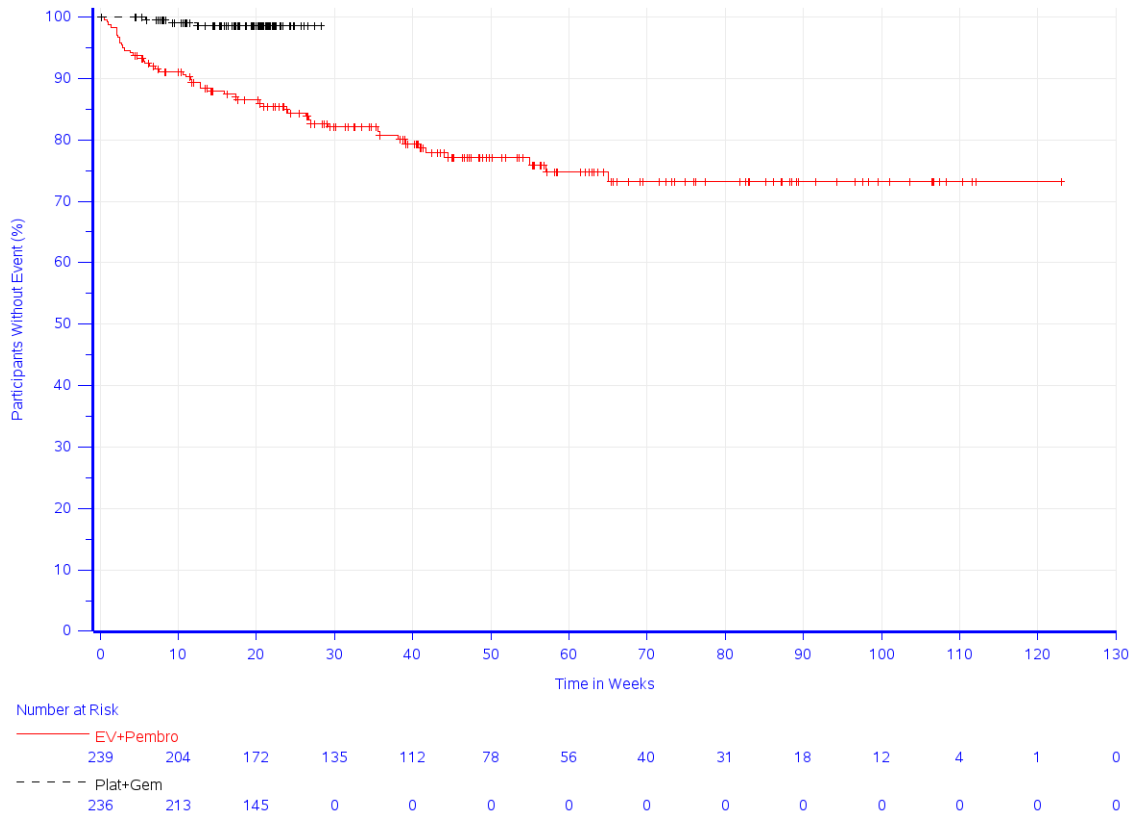


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab der Studie KEYNOTE A39

Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 11,06 [3,39; 36,07]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-74; Abbildung 162).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE-Grade 3-5) for Pembrolizumab

Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39

Cisplatin ungeeignet

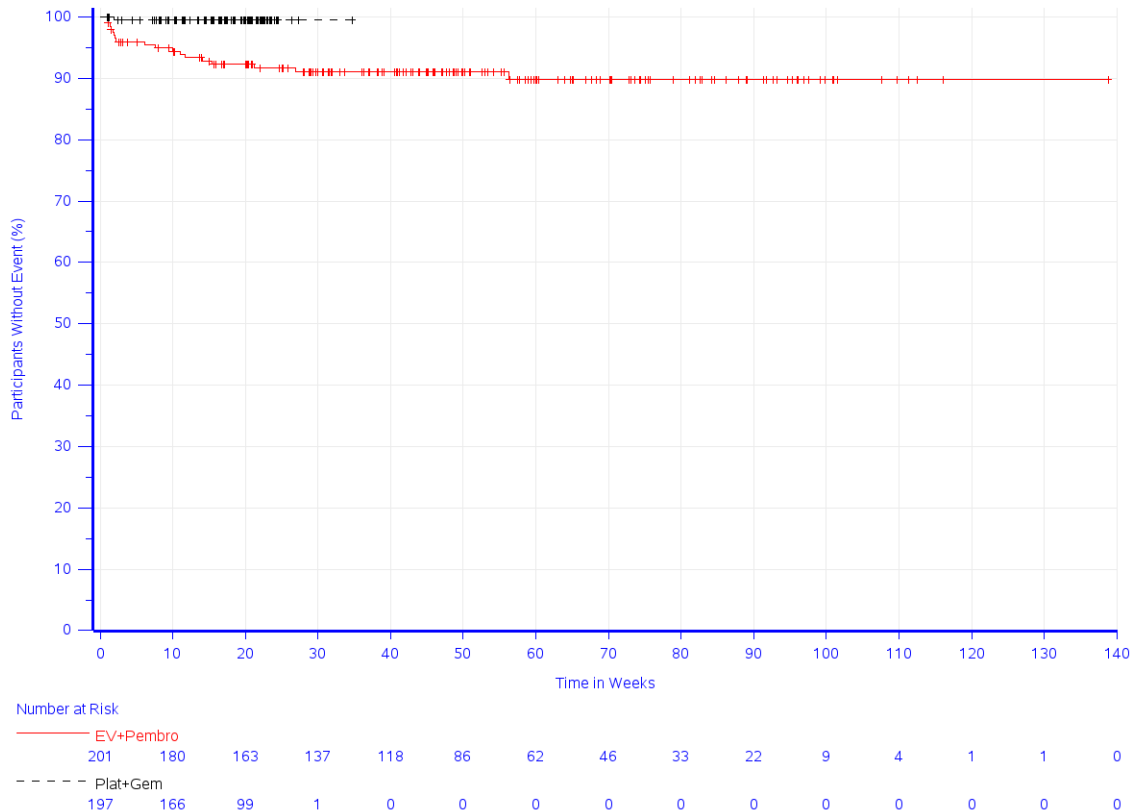
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) und Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Schwerwiegende AESI für EV	201	18 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	197	1 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	14,65 [1,94; 110,61]	0,009
Schwere AESI (CTCAE-Grad 3-5) für EV	201	57 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	197	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	18,96 [4,57; 78,61]	< 0,001
Schwerwiegende AEOSI für Pembrolizumab	201	20 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	197	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	7,16 [1,64; 31,21]	0,009
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) für Pembrolizumab	201	42 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	197	2 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	15,91 [3,82; 66,35]	< 0,001

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AESI EV

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AESI EV ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 14,65 [1,94; 110,61]; $p = 0,009$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-75; Abbildung 163).

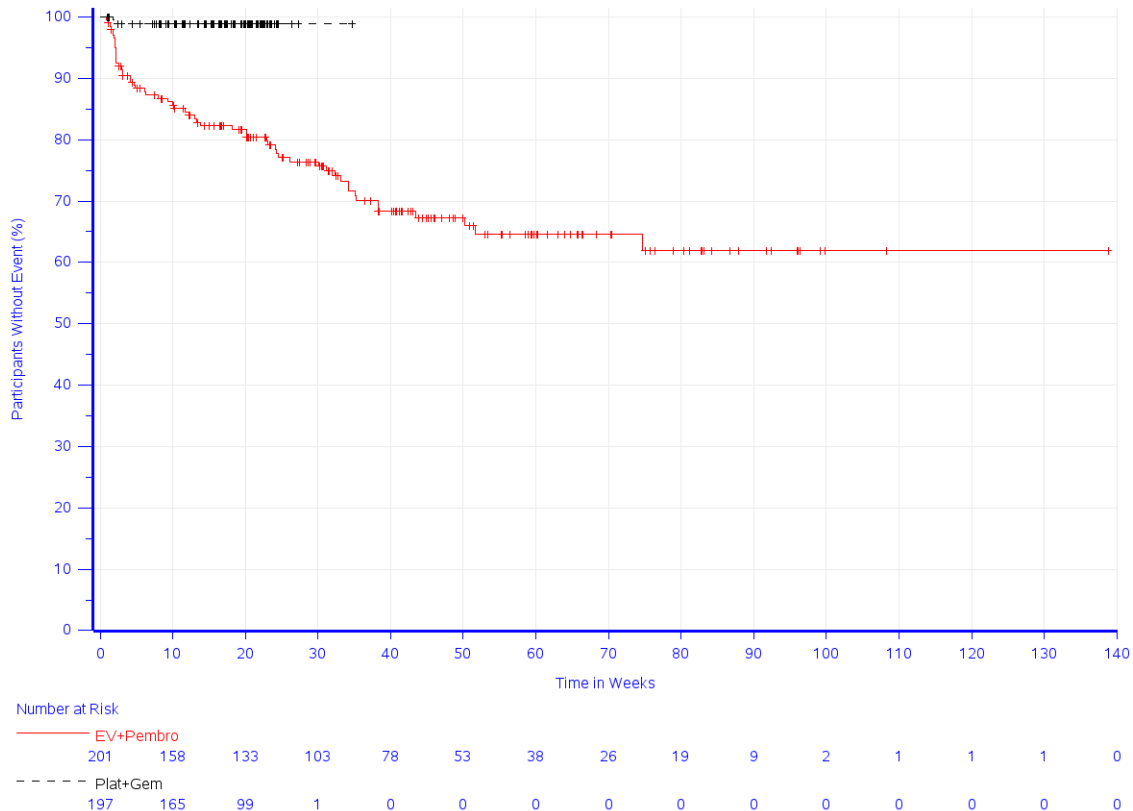


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
 Serious Adverse Event of Special Interest for EV

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AESI EV der Studie KEYNOTE A39

Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 18,96 [4,57; 78,61]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-75; Abbildung 164).

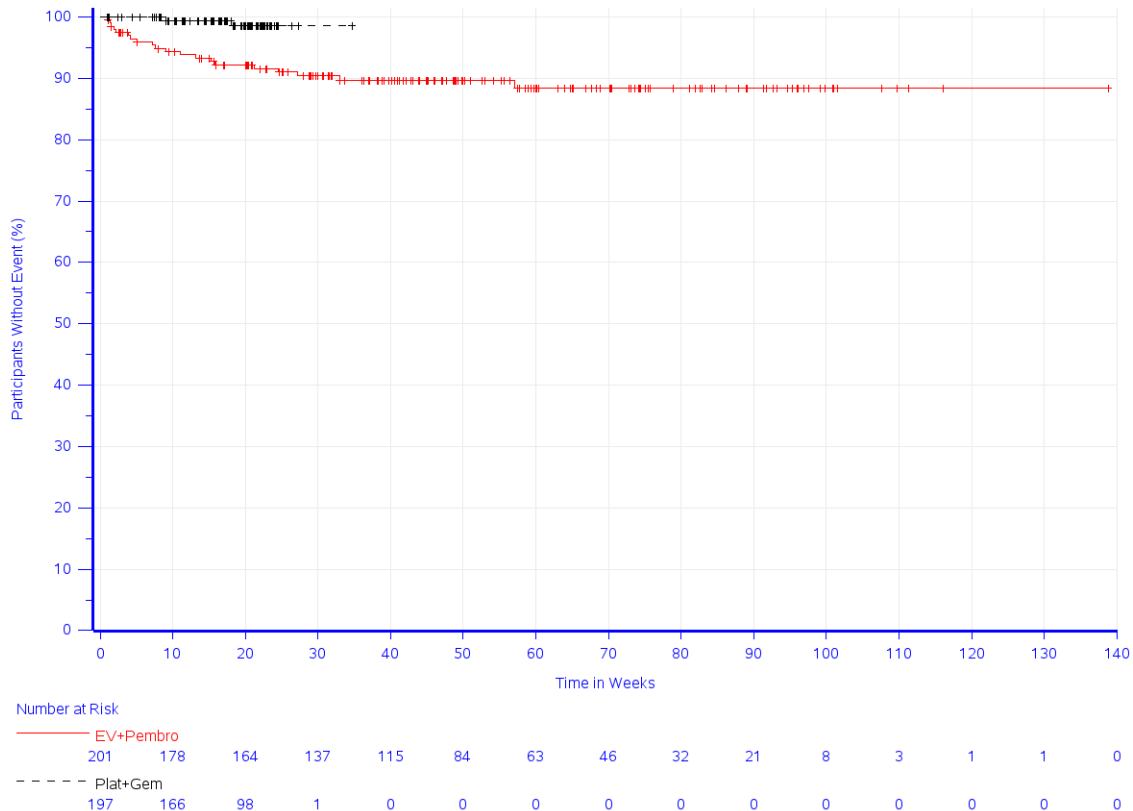


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE-Grade 3-5) for EV

Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39

Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 7,16 [1,64; 31,21]; $p = 0,009$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-75; Abbildung 165).

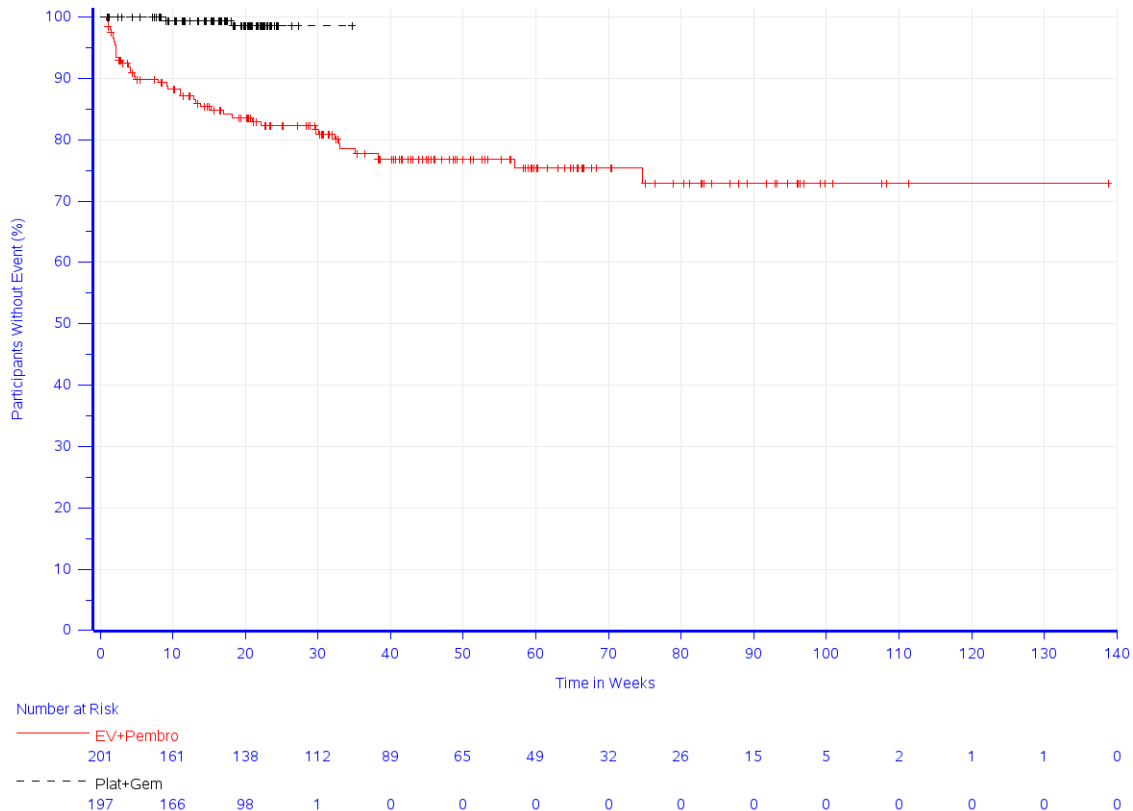


Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Serious Adverse Event of Special Interest for Pembrolizumab

Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab der Studie KEYNOTE A39

Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE A39 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (HR [95 %-KI]: 15,91 [3,82; 66,35]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-75; Abbildung 166).



Study: KEYNOTE-A39 (Database Cutoff Date: 08AUG2023)
Severe Adverse Event of Special Interest (CTCAE-Grade 3-5) for Pembrolizumab

Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE A39

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-76 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	ECOG - Leistungsstatus (0 vs. 1-2)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (Viszerale Metastasen vs. Ausschließlich)	Lokalisation des Primärtumors (Oberer Harntrakt vs. Unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (Normal vs. Milde Einschränkung vs. Moderate/schwere Einschränkung)	Lebermetastasen (Vorhanden vs. Nicht vorhanden)	PD-L1 Expression (Hoch vs. Niedrig)
KEYNOTE A39										
Mortalität										
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ergänzende Morbiditätspunkte ^a	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen										
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^e	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d	o ^d
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab) ^e	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV) ^f	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

•: A priori geplante Subgruppenanalyse. o: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)

a: Ergänzende Morbiditätsendpunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrare, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet

d: Für SOC / PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z.B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):

- Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)
- UND
- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Zielpopulation

e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI Pembrolizumab): Schwerwiegende AEOSI Pembrolizumab und Schwere AEOSI Pembrolizumab (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet

f: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI EV): Schwerwiegende AESI EV und Schwere AESI EV (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet

AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries

Für die Studie KEYNOTE A39 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-7 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-76 dargestellt.

Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Subpopulation Cisplatin geeignet

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 935 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-77).

Tabelle 4-77: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Subpopulation Cisplatin geeignet

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	935
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	75
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	47
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 75 falsch positiven Interaktionstests^b	< 0,1 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	< 0,1 %
a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 10 Subgruppen = 10 Testungen Morbidität: 12 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 120 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 60 Testungen Nebenwirkungen: 92 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 185 „n.a.“ = 735 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD.	

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 694 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-77).

Tabelle 4-78: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen – Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	694
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	60
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	35
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 60 falsch positiven Interaktionstests^b	< 0,1 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest^b	< 0,1 %
a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 10 Subgruppen = 10 Testungen Morbidity: 12 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 120 Testungen Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen = 60 Testungen Nebenwirkungen: 69 Endpunkte mit jeweils 10 Subgruppen abzüglich 196 „n.a.“ = 494 Testungen b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD.	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation Abbildung 1 erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Subpopulation Cisplatin geeignet

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-79 bis Tabelle 4-93 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.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-79 bis Tabelle 4-93) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE A39 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 75 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung ($p = 0,046$)
- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

- SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (p = 0,014)
 - SOC Endokrine Erkrankungen (p = 0,042)
 - PT Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (p = 0,027)
 - PT Thrombozytopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (p = 0,049)
 - PT Übelkeit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (p = 0,035)
- Subgruppe Geschlecht (Männlich vs. Weiblich):

Positiver Interaktionstest bei

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - PT Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (p = 0,008)
 - PT Trockenes Auge (SOC Augenerkrankungen) (p = 0,008)
- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1-2):

Positiver Interaktionstest bei

- Progressionsfreies Überleben (p = 0,034)
 - Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (p = 0,025)
 - BPI-SF Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (p = 0,039)
 - Unerwünschte Ereignisse Gesamt (p = 0,025)
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (p = 0,049)
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (p = 0,002)
 - PT Erschöpfung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) (p = 0,013)
- Subgruppe Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30
 - Symptomskala Verstopfung (p = 0,019)
 - Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) (p = 0,028)
- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (p = 0,015)
 - PT Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (p = 0,027)
 - PT Kreatinin im Blut erhöht (SOC Untersuchungen) (p = 0,049)
 - PT Paraesthesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems) (p = 0,020)
- Subgruppe Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß):

Positiver Interaktionstest bei

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - SOC Endokrine Erkrankungen (p = 0,033)
 - SOC Augenerkrankungen (p = 0,009)
 - PT Trockenes Auge (SOC Augenerkrankungen) (p = 0,007)
 - PT Kreatinin im Blut erhöht (SOC Untersuchungen) (p = 0,008)
 - PT Paraesthesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems) (p = 0,008)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (p = 0,021)
 - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (p = 0,019)
- Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (p = 0,034)
 - SOC Untersuchungen (p = 0,032)
 - PT Erschöpfung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) (p = 0,041)

- Subgruppe Lokalisation der Metastasierung (Viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen):

Positiver Interaktionstest bei

- Unerwünschte Ereignisse Gesamt ($p = 0,040$)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,022$)
- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) ($p = 0,039$)
 - PT Mundtrockenheit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) ($p = 0,016$)
 - PT Erschöpfung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) ($p < 0,001$)
 - PT Alopezie (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,047$)
 - PT Juckreiz (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,036$)
- Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,026$)
 - PT Hyperglykaemie ($p = 0,030$)
- Subgruppe Lokalisation des Primärtumors (Oberer Harntrakt vs. Unterer Harntrakt):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30
 - Symptomskala Diarrhoe ($p = 0,004$)
 - Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,023$)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,018$)
- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - SOC Leber- und Gallenerkrankungen ($p = 0,011$)

- PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) ($p = 0,005$)
- PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) ($p = 0,022$)
- PT Juckreiz (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,006$)
- PT Ausschlag makulo-papuloes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,038$)

Subgruppe Nierenfunktion (Normal vs. Milde Einschränkung vs. Moderate/schwere Einschränkung):

Positiver Interaktionstest bei

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ($p = 0,038$)
 - PT Akute Nierenschädigung (SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege) ($p = 0,038$)
 - PT Epistaxis (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums) ($p = 0,009$)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ($p = 0,034$)
- Lebermetastasen (Vorhanden vs. Nicht vorhanden):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,008$)
- EQ-5D VAS ($p = 0,018$)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,009$)
- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ($p = 0,019$)
 - PT Anämie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) ($p = 0,013$)
 - PT Diarrhoe (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) ($p = 0,021$)

- PT Übelkeit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) ($p = 0,013$)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ($p = 0,011$)
- Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ($p = 0,029$)
 - PT Harnwegsinfektion (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ($p = 0,020$)
- PD-L1 Expression (Hoch vs. Niedrig):

Positiver Interaktionstest bei

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ($p = 0,019$)
 - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ($p = 0,021$)
 - PT Tinnitus (SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths) ($p = 0,029$)
 - PT Akute Nierenschädigung (SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege) ($p < 0,001$)
 - PT Trockene Haut (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,007$)
 - PT Juckreiz (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) ($p = 0,021$)

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-79: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,737	0,784	0,063	0,863	0,507

Tabelle 4-80: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,307	0,621	0,501	0,590	0,990

a: Datenschnitt: 08. August 2023

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-81: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	0,995	0,579	0,052	0,234	0,034^c

Tabelle 4-82: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	0,669	0,300	0,479	0,624	0,913

a: Datenschnitt: 08. August 2023
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
 c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05
 BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-83: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,864	0,628	0,150	0,240	0,025^c

Tabelle 4-84: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,056	0,426	0,669	0,621	0,879

a: Datenschnitt: 08. August 2023

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt

c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-85: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOGLeistungs- status zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht- weiß)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)					
Appetitverlust	0,080	0,642	0,194	0,914	0,525
Verstopfung	0,474	0,436	0,019^c	0,265	0,908
Diarrhoe	0,140	0,851	0,237	0,245	0,430
Dyspnoe	0,598	0,727	0,028^c	0,206	0,116
Erschöpfung	0,046^c	0,249	0,295	0,432	0,115
Schlaflosigkeit	0,556	0,784	0,811	0,340	0,882
Übelkeit und Erbrechen	0,300	0,754	0,192	0,301	0,381
Schmerzen	0,074	0,731	0,718	0,756	0,568
BPI-SF (2 Punkte)					
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	0,490	0,739	0,595	0,039^c	0,325
Schmerzbeeinträchtigung	0,690	0,483	0,381	0,565	0,424
EQ-5D (15 Punkte)					
EQ-5D VAS Score	0,357	0,159	0,210	0,120	0,864

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

Tabelle 4-86: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)					
Appetitverlust	0,647	0,367	0,139	0,723	0,101
Verstopfung	0,231	0,727	0,317	0,979	0,491
Diarrhoe	0,186	0,004^c	0,119	0,286	0,819
Dyspnoe	0,167	0,055	0,703	0,397	0,973
Erschöpfung	0,917	0,388	0,279	0,226	0,783
Schlaflosigkeit	0,621	0,402	0,412	0,128	0,734
Übelkeit und Erbrechen	0,115	0,023^c	0,208	0,008^c	0,111
Schmerzen	0,969	0,971	0,279	0,895	0,779
BPI-SF (2 Punkte)					
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	0,916	0,726	0,886	0,359	0,413
Schmerzbeeinträchtigung	0,286	0,095	0,875	0,418	0,784
EQ-5D (15 Punkte)					
EQ-5D VAS Score	0,869	0,259	0,399	0,018^c	0,176
a: Datenschnitt: 08. August 2023					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt					

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-87: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOGLeistungs- status zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht- weiß)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)					
Globaler Gesundheitsstatus	0,667	0,903	0,263	0,262	0,137
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)					
Kognitive Funktion	0,080	0,654	0,014^c	0,886	0,571
Emotionale Funktion	0,301	0,902	0,095	0,601	0,213
Körperliche Funktion	0,007^c	0,524	0,744	0,739	0,138
Rollenfunktion	0,276	0,971	0,096	0,873	0,007^c
Soziale Funktion	0,026^c	0,472	0,108	0,963	0,607

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

Tabelle 4-88: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)					
Globaler Gesundheitsstatus	0,465	0,619	0,088	0,162	0,049^c
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)					
Kognitive Funktion	0,803	0,142	0,135	0,940	0,994
Emotionale Funktion	0,919	0,994	0,623	0,045^c	0,544
Körperliche Funktion	0,926	0,783	0,610	0,938	0,939
Rollenfunktion	0,914	0,406	0,032^c	0,126	0,207
Soziale Funktion	0,059	0,218	0,117	0,821	0,128
<p>a: Datenschnitt: 08. August 2023</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt</p> <p>c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life</p>					

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-89: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG- Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht- weiß)
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,148	0,631	0,160	0,025^c	0,237
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,551	0,821	0,431	0,585	0,058
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,279	0,817	0,957	0,056	0,165
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,581	0,466	0,870	0,666	0,618

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

Tabelle 4-90: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,040^c	0,344	0,853	0,179	0,661
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,022^c	0,018^c	0,496	0,009^c	0,955
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,450	0,160	0,960	0,074	0,709
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,284	0,259	0,182	0,526	0,650
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1					

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-91: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,138	0,051	0,015^d	0,938	0,747	0,585	0,756	0,166	0,455	0,964
Anämie	0,414	0,200	0,126	0,447	0,240	0,272	0,295	0,356	0,013^d	0,631
Leukopenie	0,862	0,438	0,149	0,717	0,722	0,039^d	0,917	0,587	0,899	0,380
Neutropenie	0,027^d	0,008^d	0,027^d	0,308	0,381	0,673	0,293	0,233	0,569	0,637
Thrombozytopenie	0,049^d	0,866	0,803	0,991	0,368	0,131	0,157	0,875	0,789	0,194
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,014^d	0,802	0,332	0,336	0,663	0,390	0,356	0,559	0,968	0,066
Tinnitus	0,056	0,263	0,992	0,750	0,569	0,249	0,665	0,067	0,195	0,029^d
Endokrine Erkrankungen	0,042^d	0,158	0,335	0,886	0,033^d	0,463	0,377	0,315	0,439	0,471
Hypothyreose	0,122	0,418	0,344	0,141	0,147	0,112	0,545	0,150	0,506	0,397
Augenerkrankungen	0,848	0,994	0,054	0,470	0,009^d	0,517	0,177	0,149	0,148	0,380
Trockenes Auge	0,471	0,008^d	0,781	0,596	0,007^d	0,832	0,150	0,382	0,923	0,457
Traenensekretion verstaerkt	0,438	0,641	0,223	0,158	0,505	0,417	0,539	0,691	0,532	0,232
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,106	0,275	0,287	0,049^d	0,157	0,079	0,409	0,726	0,019^d	0,086
Verstopfung	0,335	0,852	0,738	0,240	0,517	0,478	0,499	0,518	0,556	0,370
Diarrhoe	0,769	0,220	0,848	0,584	0,554	0,702	0,146	0,891	0,021^d	0,968
Mundtrockenheit	0,938	0,066	0,900	0,159	0,856	0,016^d	0,882	0,444	0,161	0,427
Übelkeit	0,035^d	0,568	0,943	0,055	0,161	0,111	0,115	0,282	0,013^d	0,714
Erbrechen	0,053	0,649	0,170	0,087	0,472	0,799	0,206	0,378	0,072	0,601

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,417	0,099	0,514	0,002^d	0,700	0,230	0,566	0,299	0,063	0,446
Erschöpfung	0,496	0,119	0,309	0,013^d	0,257	< 0,001^d	0,480	0,841	0,080	0,720
Leber- und Gallenerkrankungen	0,277	0,653	0,232	0,428	0,089	0,940	0,011^d	0,927	0,570	0,127
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,667	0,634	0,214	0,205	0,970	0,221	0,122	0,400	0,246	0,764
Konjunktivitis	0,997	0,997	> 0,999	0,997	0,997	0,997	0,997	> 0,999	0,997	0,997
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,141	0,208	0,277	0,859	0,067	0,559	0,005^d	0,623	0,658	0,300
Aspartataminotransferase erhöht	0,604	0,866	0,118	0,483	0,121	0,764	0,022^d	0,138	0,630	0,338
Kreatinin im Blut erhöht	0,231	0,958	0,049^d	0,289	0,008^d	0,503	0,215	0,195	0,528	0,114
Lipase erhöht	0,997	0,996	> 0,999	n.c.	0,997	0,997	0,997	n.c.	0,997	n.c.
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,350	0,470	0,097	0,321	0,315	0,842	0,640	0,280	0,839	0,272
Gewicht erniedrigt	0,301	0,775	0,542	0,551	0,893	0,245	0,912	0,981	0,437	0,727
Leukozytenzahl erniedrigt	n.c.	0,563	0,659	0,452	0,367	n.c.	n.c.	n.c.	0,057	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hyperglykaemie	0,070	0,432	0,456	0,962	0,504	0,498	0,183	0,157	0,121	0,195
Hypomagnesaemie	0,485	0,079	0,656	0,667	0,374	0,183	0,099	0,795	0,232	0,198
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Arthralgie	0,702	0,984	0,685	0,390	0,967	0,614	0,810	0,831	0,223	0,525
Erkrankungen des Nervensystems	0,627	0,503	0,093	0,359	0,332	0,688	0,603	0,588	0,411	0,769
Paraesthesie	0,223	0,395	0,020^d	0,570	0,008^d	0,944	0,541	0,783	0,814	0,073
Periphere sensorische Neuropathie	0,436	0,971	0,265	0,393	0,144	0,392	0,474	0,446	0,961	0,556
Geschmacksstörung	0,378	0,293	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,814	0,949	0,981	0,881	0,707	0,770	0,659	0,038^d	0,851	0,019^d
Akute Nierenverletzung	0,122	0,440	0,393	0,404	0,136	0,326	0,165	0,038^d	0,094	< 0,001^d

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Nasenbluten	0,080	0,133	0,745	0,310	0,534	0,958	0,905	0,009^d	0,636	0,472
Schluckauf	0,287	0,998	0,106	0,927	0,176	0,344	0,162	0,110	0,860	0,170
Pneumonitis	0,309	0,568	0,090	n.c.	n.c.	0,595	0,595	0,214	0,056	0,265
Lungenembolie	0,175	0,443	0,611	0,959	0,488	0,698	0,298	0,672	0,732	0,878
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,386	0,437	0,177	0,052	0,069	0,238	0,253	0,231	0,602	0,021^d
Alopezie	0,382	0,429	0,319	0,519	0,915	0,047^d	0,425	0,228	0,432	0,417
Blase	n.c.	0,997	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Dermatitis	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,996	0,997
Dermatitis bulloes	n.c.	0,997	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.
Trockene Haut	0,697	0,302	0,788	0,584	0,896	0,285	0,694	0,532	0,288	0,007^d
Ekzem	n.c.	0,158	n.c.	n.c.	0,342	0,194	0,226	n.c.	0,512	n.c.
Juckreiz	0,603	0,734	0,421	0,131	0,556	0,036^d	0,006^d	0,915	0,389	0,021^d
Erythematoeser Hautausschlag	n.c.	0,506	n.c.	0,532	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,332	n.c.
Makuloeser Ausschlag	0,104	0,392	0,580	0,912	0,599	0,365	0,404	0,441	0,341	0,960
Ausschlag makulo-papuloes	0,566	0,764	0,580	0,377	0,823	0,360	0,038^d	0,686	0,998	0,061
Ausschlag papuloes	0,245	0,381	0,416	0,137	0,199	0,388	0,125	0,115	0,559	0,232
Exfoliation der Haut	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hauthyperpigmentierung	n.c.	0,997	n.c.	n.c.	0,997	0,997	0,997	n.c.	0,997	n.c.
Gefäßerkrankungen	0,854	0,208	0,176	0,460	0,905	0,146	0,934	0,244	0,314	0,707
Tiefe Venenthrombose	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-92: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,951	0,343	0,734	0,598	0,021^d	0,075	0,848	0,034^d	0,067	0,671
Anämie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,996	n.c.
Thrombozytopenie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,933	0,123	0,599	0,566	0,019^d	0,072	0,426	0,798	0,011^d	0,344
Diarrhoe	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,379	0,618	0,640	0,714	0,296	0,966	0,277	0,287	0,428	0,978
Harnwegsinfekt	0,321	0,936	0,182	0,192	0,520	0,096	0,188	0,527	0,254	0,094
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,471	0,726	0,750	0,925	0,341	0,922	0,997	0,587	0,956	0,928
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,997	0,997	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	0,997	n.c.	0,997	n.c.
<p>a: Datenschnitt: 08. August 2023</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>										

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-93: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,724	0,637	0,410	0,713	0,476	0,652	0,776	0,097	0,461	0,674
Anämie	0,967	0,864	0,101	0,293	0,123	0,707	0,867	0,208	0,222	0,353
Neutropenie	0,076	0,050 ^e	0,191	0,090	0,216	0,674	0,631	0,860	0,354	0,906
Thrombozytopenie	0,457	0,360	0,340	0,759	0,469	0,074	0,263	0,193	0,347	0,770
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,864	0,540	0,097	0,341	0,034^d	0,026^d	0,070	0,816	0,117	0,338
Erschöpfung	0,764	0,081	n.c.	n.c.	0,041^d	0,112	0,467	n.c.	0,337	0,173
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,630	0,508	0,416	0,587	0,333	0,993	0,651	0,980	0,029^d	0,836
Harnwegsinfekt	0,227	0,849	0,217	0,446	0,335	0,415	0,260	0,898	0,020^d	0,545
Untersuchungen	0,630	0,913	0,157	0,100	0,032^d	0,981	0,913	0,221	0,559	0,571
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,666	0,760	0,312	0,237	0,193	0,370	0,620	0,074	0,227	0,371
Thrombozytenzahl vermindert	0,997	0,997	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hyperglykaemie	0,191	0,218	0,302	0,652	0,801	0,030^d	0,384	0,782	0,338	0,888
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,997	0,997	> 0,999	0,997	0,997	0,997	0,997	> 0,999	0,997	0,997
Ausschlag makulo-papuloes	0,997	0,997	n.c.	0,997	n.c.	0,997	0,997	n.c.	0,997	0,997

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG- Leistungs- status zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasier- ung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymph- knoten- metastasen)	Lokalisation des Primär- tumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nieren- funktion (normal vs. milde/Ein- schränkung vs. moderate/ schwere Ein- schränkung)	Strati- fizierungs- faktor: Leber- metastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Strati- fizierungs- faktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 e: Ungerundeter p-Wert der Interaktion $> 0,05$ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse										

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-94bis Tabelle 4-108) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE A39 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 60 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (Männlich vs. Weiblich):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30
 - Symptomskala Erschöpfung (p = 0,023)
 - Symptomskala Appetitverlust (p = 0,020)
 - Symptomskala Schlaflosigkeit (p = 0,037)
 - Emotionale Funktion (p = 0,012)
 - Rollenfunktion (p = 0,017)
 - Soziale Funktion (p = 0,015)
- Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (p < 0,001)
 - PT Obstipation (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (p = 0,046)
 - PT Hyponatriaemie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) (p = 0,027)
 - PT Alopezie (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) (p = 0,025)
- Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (p = 0,016)
 - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (p = 0,023)
 - PT Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (p = 0,006)

- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1-2):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30 Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) (p = 0,033)
 - BPI-SF
 - Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (p = 0,033)
 - Schmerzbeeinträchtigung (p = 0,025)
 - Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Nervensystems (p = 0,010)
 - PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) (p = 0,040)
 - PT Thrombozytenzahl vermindert (SOC Untersuchungen) (p = 0,047)
 - PT Gewicht erniedrigt (SOC Untersuchungen) (p = 0,019)
 - PT Ekzem (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) (p = 0,032)
 - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (p = 0,038)
 - SOC Untersuchungen (p = 0,020)
- Subgruppe Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt):
- Positiver Interaktionstest bei
- Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (p = 0,049)
 - Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Endokrine Erkrankungen (p = 0,007)
 - PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) (p = 0,014)
 - PT Asthenie (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) (p = 0,046)
 - PT Ausschlag makulo-papuloes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) (p < 0,001)

- Subgruppe Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30
 - Symptomskala Diarrhö (p = 0,023)
 - Symptomskala Appetitverlust (p = 0,041)
- Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (p = 0,023)
 - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (p = 0,009)
 - PT Mundtrockenheit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (p = 0,043)
 - PT Thrombozytenzahl vermindert (SOC Untersuchungen) (p = 0,028)
 - PT Ausschlag makulo-papuloes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) (p = 0,015)
- Subgruppe Lokalisation der Metastasierung (Viszerale Metastasen vs. Ausschließlich Lymphknoten):

Positiver Interaktionstest bei

- EORTC QLQ-C30
 - Symptomskala Verstopfung (p = 0,007)
 - Symptomskala Diarrhö (p = 0,015)
- BPI-SF Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (p = 0,032)
- Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - PT Gewicht erniedrigt (SOC Untersuchungen) (p = 0,029)
 - PT Alopezie (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) (p = 0,014)
 - PT Juckreiz (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) (p = 0,029)

- Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - PT Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (p = 0,010)
- Subgruppe Lokalisation des Primärtumors (Oberer Harntrakt vs. Unterer Harntrakt):
Positiver Interaktionstest bei
 - EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (p = 0,039)
 - Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - PT Trockenes Auge (SOC Augenerkrankungen) (p = 0,010)
 - PT Diarrhoe (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) (p = 0,027)
 - PT Asthenie (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) (p = 0,041)
 - PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) (p = 0,042)
- Subgruppe Nierenfunktion (Normal vs. Milde Einschränkung vs. Moderate/schwere Einschränkung):
Positiver Interaktionstest bei
 - EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (p = 0,048)
 - Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (p = 0,005)
 - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (p = 0,041)
 - PT Hyponatriaemie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) (p = 0,013)
 - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (p = 0,004)
- Lebermetastasen (Vorhanden vs. Nicht vorhanden):
Positiver Interaktionstest bei
 - EORTC QLQ-C30

- Symptomskala Verstopfung (p = 0,032)
- Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) (p = 0,012)
- Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (p = 0,034)
 - PT Gewicht erniedrigt (SOC Untersuchungen) (p = 0,009)
 - PT Alopezie (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) (p = 0,036)
- Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (p = 0,021)
- PD-L1 Expression (Hoch vs. Niedrig):
Positiver Interaktionstest bei
 - Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)
 - PT Dysgeusie (SOC Erkrankungen des Nervensystems) (p = 0,015)
 - Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)
 - PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) (p = 0,023)

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-94: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,120	0,442	0,591	0,895	0,090

Tabelle 4-95: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,973	0,835	0,847	0,782	0,406

a: Datenschnitt: 08. August 2023

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-96: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	ECOG Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	0,754	0,146	0,455	0,748	0,901

Tabelle 4-97: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)	0,917	0,661	0,189	0,896	0,251

a: Datenschnitt: 08. August 2023

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt

BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

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

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-98: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,247	0,073	0,745	0,875	0,498

Tabelle 4-99: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod					
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,488	0,552	0,654	0,901	0,437

a: Datenschnitt: 08. August 2023

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-100: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOGLeistungs- status zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht- weiß)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)					
Appetitverlust	0,526	0,020^c	0,098	0,403	0,041^c
Verstopfung	0,509	0,910	0,700	0,859	0,602
Diarrhoe	0,119	0,900	0,701	0,524	0,023^c
Dyspnoe	0,071	0,140	0,356	0,033^c	0,213
Erschöpfung	0,839	0,023^c	0,832	0,081	0,241
Schlaflosigkeit	0,765	0,037^c	0,214	0,081	0,055
Übelkeit und Erbrechen	0,203	0,354	0,109	0,988	0,959
Schmerzen	0,531	0,918	0,749	0,123	0,551
BPI-SF (2 Punkte)					
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	0,369	0,619	0,385	0,033^c	0,495
Schmerzbeeinträchtigung	0,825	0,884	0,613	0,025^c	0,068
EQ-5D (15 Punkte)					
EQ-5D VAS Score	0,803	0,361	0,894	0,185	0,299

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

Tabelle 4-101: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)					
Appetitverlust	0,069	0,470	0,134	0,159	0,650
Verstopfung	0,007^c	0,416	0,884	0,032^c	0,986
Diarrhoe	0,015^c	0,854	0,679	0,362	0,355
Dyspnoe	0,083	0,490	0,137	0,012^c	0,905
Erschöpfung	0,938	0,818	0,455	0,194	0,721
Schlaflosigkeit	0,621	0,810	0,984	0,263	0,478
Übelkeit und Erbrechen	0,162	0,880	0,914	0,071	0,218
Schmerzen	0,066	0,076	0,069	0,146	0,348
BPI-SF (2 Punkte)					
Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden	0,032^c	0,636	0,109	0,610	0,301
Schmerzbeeinträchtigung	0,162	0,267	0,193	0,669	0,089
EQ-5D (15 Punkte)					
EQ-5D VAS Score	0,159	0,278	0,406	0,081	0,675
a: Datenschnitt: 08. August 2023					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt					

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-102: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOGLeistungs- status zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht- weiß)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)					
Globaler Gesundheitsstatus	0,547	0,475	0,960	0,772	0,857
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)					
Kognitive Funktion	0,986	0,077	0,051	0,370	0,587
Emotionale Funktion	0,913	0,012^c	0,403	0,220	0,986
Körperliche Funktion	0,394	0,596	0,460	0,110	0,562
Rollenfunktion	0,212	0,017^c	0,426	0,320	0,382
Soziale Funktion	0,699	0,015^c	0,449	0,499	0,522

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

Tabelle 4-103: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)					
Globaler Gesundheitsstatus	0,455	0,039^c	0,943	0,142	0,721
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)					
Kognitive Funktion	0,864	0,616	0,048^c	0,944	0,270
Emotionale Funktion	0,265	0,524	0,537	0,449	0,964
Körperliche Funktion	0,479	0,543	0,508	0,807	0,644
Rollenfunktion	0,435	0,698	0,905	0,197	0,494
Soziale Funktion	0,970	0,275	0,718	0,287	0,725
<p>a: Datenschnitt: 08. August 2023</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt</p> <p>c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life</p>					

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-104: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 1)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,965	0,057	0,754	0,781	0,217
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,603	0,225	0,779	0,690	0,463
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,666	0,072	0,049^c	0,834	0,300
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,215	0,242	0,892	0,079	0,618

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

Tabelle 4-105: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (Teil 2)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Unerwünschte Ereignisse					
Unerwünschte Ereignisse	0,973	0,529	0,169	0,908	0,479
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,825	0,850	0,181	0,439	0,237
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,959	0,649	0,358	0,592	0,929
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,834	0,137	0,139	0,451	0,107
a: Datenschnitt: 08. August 2023					
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1					

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-106: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,701	0,087	0,963	0,628	0,023^d	0,841	0,975	0,916	0,359	0,600
Anämie	0,212	0,282	0,708	0,913	0,065	0,156	0,644	0,542	0,391	0,471
Febrile Neutropenie	0,601	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,622	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leukopenie	0,232	0,622	0,604	0,440	0,590	0,868	0,619	0,325	0,582	0,379
Neutropenie	0,700	0,164	0,250	0,200	0,070	0,123	0,776	0,182	0,308	0,919
Thrombozytopenie	0,513	0,211	0,141	0,437	0,802	0,929	0,795	0,467	0,473	0,618
Endokrine Erkrankungen	0,285	0,290	0,007^d	0,437	0,058	0,334	0,351	0,181	0,288	0,942
Hypothyreose	0,472	0,223	0,014^d	0,603	0,172	0,685	0,634	0,463	0,452	0,955
Augenerkrankungen	0,400	0,845	0,810	0,666	0,113	0,652	0,092	0,318	0,981	0,782
Trockenes Auge	0,444	0,254	n.c.	0,793	0,707	0,490	0,010^d	0,103	0,289	0,926
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Abdominalschmerz	0,745	0,503	0,346	0,419	0,193	0,184	0,080	0,083	0,111	0,971
Verstopfung	0,948	0,046^d	0,655	0,299	0,354	0,323	0,978	0,482	0,765	0,065
Diarrhoe	0,577	0,196	0,858	0,718	0,446	0,349	0,027^d	0,299	0,214	0,360
Mundtrockenheit	0,069	0,076	n.c.	0,308	0,043^d	0,455	0,617	0,580	0,139	n.c.
Dysphagie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,386	0,099	0,278	0,746	0,009^d	0,644	0,282	0,351	0,307	0,667
Asthenie	0,799	0,310	0,046^d	0,656	0,589	0,937	0,041^d	0,225	0,931	0,969
Gangstoerung	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-metastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	0,293	0,993	0,930	0,277	0,982	0,572	0,817	0,101	0,060	0,431
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Konjunktivitis	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,698	0,260	0,332	0,796	0,388	0,988	0,623	0,625	0,242	0,416
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,951	0,860	0,645	0,040^d	0,155	0,463	0,608	0,710	0,407	0,129
Thrombozytenzahl vermindert	0,755	0,987	0,933	0,047^d	0,028^d	0,562	0,731	0,489	0,119	0,316
Gewicht erniedrigt	0,438	0,376	0,235	0,019^d	0,605	0,029^d	0,177	0,163	0,009^d	0,614
Leukozytenzahl erniedrigt	0,097	0,997	n.c.	0,217	n.c.	0,141	0,042^d	0,439	0,153	0,663
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,910	< 0,001^d	0,434	0,581	0,102	0,693	0,741	0,005^d	0,668	0,574
Hyperglykaemie	0,307	0,306	0,995	0,890	0,476	0,984	0,737	0,123	0,918	0,159
Hyponatraemie	0,363	0,027^d	0,371	0,882	0,103	0,422	0,274	0,013^d	0,351	0,594
Erkrankungen des Nervensystems	0,298	0,492	0,233	0,010^d	0,753	0,828	0,659	0,900	0,148	0,429
Dysgeusie	0,648	0,795	0,495	0,980	0,761	0,955	0,934	0,199	0,352	0,015^d
Periphere sensorische Neuropathie	0,325	0,521	0,437	0,173	0,277	0,762	0,558	0,929	0,548	0,694
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Dysphonie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Pneumonitis	0,996	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,997	n.c.
Rhinorrhoe	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,961	0,189	0,787	0,357	0,324	0,117	0,526	0,041^d	0,034^d	0,475
Alopezie	0,696	0,025^d	0,906	0,075	0,869	0,014^d	0,674	0,348	0,036^d	0,053
Dermatitis	0,998	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Trockene Haut	0,389	0,370	0,581	0,733	0,437	0,700	0,394	0,151	0,132	0,597
Ekzem	0,316	0,298	0,494	0,032^d	0,213	0,597	0,187	0,687	0,386	0,151
Juckreiz	0,935	0,344	0,447	0,116	0,857	0,029^d	0,562	0,052	0,578	0,110
Ausschlag makulo-papuloes	0,340	0,380	< 0,001^d	0,991	0,015^d	0,124	0,630	0,346	0,290	0,182
Hauthyperpigmentierung	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

a: Datenschnitt: 08. August 2023
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
 d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-107: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,100	0,674	0,696	0,988	0,073	0,212	0,100	0,874	0,894	0,555
Febrile Neutropenie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Thrombozytopenie	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,716	0,574	n.c.	n.c.	n.c.	0,567	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse										

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-108: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE A39 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b									
	Alter (< 65 vs. ≥ 65)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	ECOG-Leistungsstatus zu Baseline (0 vs. 1-2)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Lokalisation der Metastasierung (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknotenmetastasen)	Lokalisation des Primärtumors (oberer Harntrakt vs. unterer Harntrakt)	Nierenfunktion (normal vs. milde/Einschränkung vs. moderate/schwere Einschränkung)	Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden)	Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,407	0,016^d	0,778	0,038^d	0,251	0,102	0,582	0,151	0,021^d	0,493
Anämie	0,899	0,420	0,586	0,067	0,508	0,589	0,428	0,488	0,053	0,211
Febrile Neutropenie	0,601	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,622	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leukopenie	0,220	0,379	0,722	0,584	0,321	0,537	0,349	0,638	0,341	0,023^d
Neutropenie	0,839	0,006^d	0,640	0,062	0,374	0,010^d	0,952	0,197	0,619	0,900
Thrombozytopenie	0,464	0,276	0,238	0,072	0,293	0,440	0,615	0,630	0,504	0,121
Untersuchungen	0,652	0,266	0,826	0,020^d	0,074	0,078	0,134	0,285	0,653	0,071
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,451	0,614	0,065	0,104	0,441	0,126	0,679	0,953	0,550	0,105
Thrombozytenzahl vermindert	0,998	0,998	n.c.	0,998	n.c.	0,998	0,998	> 0,999	0,998	n.c.
Leukozytenzahl erniedrigt	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,984	0,023^d	0,240	0,880	0,598	0,906	0,565	0,004^d	0,674	0,353
Hyperglykaemie	0,731	0,713	n.c.	n.c.	n.c.	0,698	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,515	0,440	0,650	0,136	0,652	0,462	0,290	0,687	0,506	0,748
Ausschlag makulo-papuloes	0,998	0,998	n.c.	0,998	0,998	0,998	0,998	> 0,999	0,998	0,998

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

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.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

Mortalität***Subpopulation Cisplatin geeignet******Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

Morbidität**Subpopulation Cisplatin geeignet****Progressionsfreies Überleben**

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Progressionsfreies Überleben (BICR Primäranalyse)									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	50 (36,8)	Nicht erreicht [16,4; -]	136	83 (64,8)	7,6 [6,4; 8,5]	128	0,34 [0,24; 0,49]	< 0,001	0,034
1-2	65 (62,5)	8,3 [6,3; 12,3]	104	74 (65,5)	6,2 [5,1; 7,4]	113	0,65 [0,46; 0,91]	0,013	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung. Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,24; 0,49]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,46; 0,91]; $p = 0,013$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Progressionsfreies Überleben durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	136	49 (36,0)	24,7 [23,7; -]	128	85 (66,4)	8,9 [7,9; 11,3]	0,39 [0,27; 0,56]	< 0,001	0,025
1-2	104	64 (61,5)	12,1 [10,3; 15,4]	113	76 (67,3)	7,9 [6,9; 10,6]	0,71 [0,50; 0,99]	0,044	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Intention-To-Treat Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,025$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,27; 0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,50; 0,99]; $p = 0,044$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod durch das Merkmal ECOG-Leistungsstatus als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Verstopfung	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
Region									
Nordamerika	49	26 (53,1)	1,1 [0,6; -]	42	29 (69,0)	0,6 [0,2; 2,2]	0,71 [0,42; 1,23]	0,223	0,019
Europa	80	45 (56,3)	5,9 [1,5; 10,1]	73	57 (78,1)	0,6 [0,2; 1,1]	0,37 [0,25; 0,57]	< 0,001	
Rest der Welt	81	54 (66,7)	1,8 [1,3; 4,5]	74	47 (63,5)	0,9 [0,4; 3,2]	0,81 [0,55; 1,21]	0,302	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Verstopfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppenausprägung Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Europa ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,25; 0,57]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Nordamerika und Rest der Welt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe*Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Diarrhoe

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Diarrhoe									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	54 (74,1)	40 [0,7; 3,8]	1,7	37 (37,8)	14 [3,3; -]	10,1	2,40 [1,28; 4,50]	0,006	0,004
Unterer Harntrakt	154 (59,1)	91 [1,1; 8,7]	2,0	152 (53,9)	82 [1,5; 4,5]	2,2	0,94 [0,70; 1,27]	0,696	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhoe lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,40 [1,28; 4,50]; $p = 0,006$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)*Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Dyspnoe									
Region									
Nordamerika	49 (57,1)	28 [0,7; -]	1,8	42 (50,0)	21 [1,8; -]	3,9	1,28 [0,72; 2,28]	0,399	0,028
Europa	80 (61,3)	49 [2,0; 8,6]	3,8	73 (61,6)	45 [0,9; 2,0]	1,5	0,61 [0,39; 0,93]	0,023	
Rest der Welt	81 (70,4)	57 [0,7; 4,6]	1,7	74 (55,4)	41 [1,4; -]	2,8	1,30 [0,87; 1,94]	0,208	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Dyspnoe									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt									
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome									

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Atemnot (Dyspnoe) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,028$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Europa ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,61 [0,39; 0,93]; $p = 0,023$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Nordamerika und Rest der Welt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Erschöpfung									
Alter									
< 65	94	71 (75,5)	0,6 [0,4; 1,6]	84	71 (84,5)	0,4 [0,2; 0,6]	0,64 [0,46; 0,90]	0,010	0,046
≥ 65	116	98 (84,5)	0,4 [0,4; 0,5]	105	86 (81,9)	0,4 [0,4; 0,6]	1,03 [0,77; 1,38]	0,857	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt									
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome									

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,046$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,64 [0,46; 0,90]; $p = 0,010$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	54	37 (68,5)	1,1 [0,5; 5,2]	37	25 (67,6)	1,2 [0,4; 3,3]	0,84 [0,50; 1,42]	0,523	0,023
Unterer Harntrakt	154	93 (60,4)	2,5 [1,3; 6,6]	152	117 (77,0)	0,4 [0,3; 0,6]	0,46 [0,35; 0,61]	< 0,001	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	38	27 (71,1)	1,1 [0,4; 3,2]	34	20 (58,8)	1,1 [0,4; -]	1,10 [0,61; 1,98]	0,748	0,008
Nicht vorhanden	172	104 (60,5)	3,1 [1,3; 5,9]	155	122 (78,7)	0,4 [0,3; 0,6]	0,47 [0,36; 0,61]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Lokalisation des Primärtumors und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,46 [0,35; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ in der

Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,47 [0,36; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

BPI-SF: Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	117	81 (69,2)	1,9 [0,7; 4,5]	97	54 (55,7)	3,2 [1,3; 7,3]	1,19 [0,84; 1,69]	0,324	0,039
1-2	93	49 (52,7)	3,2 [1,3; 8,0]	91	58 (63,7)	1,2 [0,9; 1,8]	0,69 [0,46; 1,01]	0,057	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt BPI-SF Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,039$ ergibt sich in den Subgruppenausprägungen 0 und 1-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

*EQ-5D VAS*Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die EQ-5D VAS

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	38	29 (76,3)	0,5 [0,4; 2,0]	34	17 (50,0)	5,9 [1,8; -]	1,82 [0,99; 3,36]	0,053	0,018
Nicht vorhanden	172	109 (63,4)	2,8 [2,0; 6,6]	155	93 (60,0)	2,0 [1,3; 2,8]	0,87 [0,65; 1,15]	0,314	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome; VAS: Visuelle Analogskala

Für den Endpunkt EQ-5D VAS lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lebermetastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,018$ ergibt sich in den Subgruppenausprägungen Vorhanden und Nicht vorhanden kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand durch die Merkmale Alter, Region, ECOG-Leistungsstatus, Lokalisation des Primärtumors und Lebermetastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet*Progressionsfreies Überleben*

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

*Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	121	71 (58,7)	2,0 [0,9; 3,1]	128	79 (61,7)	0,6 [0,4; 1,7]	0,63 [0,45; 0,87]	0,006	0,007
Ausschließlich Lymphknoten	36	19 (52,8)	2,1 [0,6; -]	30	25 (83,3)	0,3 [0,2; 0,5]	0,29 [0,15; 0,55]	< 0,001	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	41	23 (56,1)	1,5 [0,4; 3,1]	41	20 (48,8)	2,0 [0,4; 7,3]	0,89 [0,48; 1,63]	0,700	0,032
Nicht vorhanden	125	70 (56,0)	2,3 [1,5; 4,8]	125	92 (73,6)	0,4 [0,4; 0,6]	0,44 [0,32; 0,61]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Verstopfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Lokalisation der Metastasierung und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,63 [0,45; 0,87]; $p = 0,006$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,29 [0,15; 0,55]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ in der Subgruppenausprägung

Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,44 [0,32; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhoe

Tabelle 4-119: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Diarrhoe

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Diarrhoe									
Abstammung									
Weiß	110	66 (60,0)	1,6 [0,7; 2,5]	114	49 (43,0)	5,2 [2,0; -]	1,85 [1,27; 2,69]	0,001	0,023
Nicht-Weiß	56	35 (62,5)	5,9 [1,8; 10,7]	52	28 (53,8)	2,5 [0,9; -]	0,86 [0,51; 1,45]	0,577	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	121	78 (64,5)	2,3 [1,1; 3,9]	128	54 (42,2)	5,2 [2,7; -]	1,58 [1,12; 2,25]	0,010	0,015
Ausschließlich Lymphknoten	36	16 (44,4)	3,1 [0,7; -]	30	18 (60,0)	1,1 [0,5; -]	0,67 [0,34; 1,32]	0,248	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Diarrhoe lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,0023$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 1,85 [1,27; 2,69]; $p = 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 1,58 [1,12; 2,25]; $p = 0,010$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich kein signifikanter Unterschied

zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Dyspnoe									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	74	49 (66,2)	2,2 [1,1; 5,2]	72	54 (75,0)	1,1 [0,6; 1,8]	0,62 [0,41; 0,92]	0,018	0,033
1-2	92	52 (56,5)	1,8 [1,1; 2,7]	94	49 (52,1)	2,7 [1,3; 10,1]	1,15 [0,77; 1,72]	0,505	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	41	29 (70,7)	0,9 [0,5; 1,8]	41	23 (56,1)	1,8 [0,9; -]	1,56 [0,89; 2,74]	0,123	0,012
Nicht vorhanden	125	72 (57,6)	2,3 [1,5; 6,6]	125	80 (64,0)	1,3 [0,9; 2,7]	0,72 [0,52; 1,00]	0,047	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Atemnot (Dyspnoe) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,62 [0,41; 0,92]; $p = 0,018$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,012$ in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,72 [0,52; 1,00]; $p = 0,047$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung

Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Erschöpfung									
Geschlecht									
Männlich	123	100 (81,3)	0,5 [0,4; 0,7]	126	96 (76,2)	0,4 [0,4; 0,6]	0,97 [0,73; 1,29]	0,855	0,023
Weiblich	43	30 (69,8)	0,7 [0,4; 2,2]	40	35 (87,5)	0,4 [0,2; 0,6]	0,41 [0,23; 0,73]	0,002	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Erschöpfung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,41 [0,23; 0,73]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Appetitverlust									
Geschlecht									
Männlich	123	86 (69,9)	0,9 [0,6; 1,3]	126	79 (62,7)	1,4 [0,7; 2,2]	1,14 [0,84; 1,57]	0,398	0,020
Weiblich	43	30 (69,8)	1,1 [0,6; 2,4]	40	31 (77,5)	0,4 [0,2; 0,8]	0,56 [0,32; 0,95]	0,033	

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Appetitverlust									
Abstammung									
Weiß	110	76 (69,1)	0,9 [0,6; 1,3]	114	73 (64,0)	1,3 [0,6; 1,7]	1,13 [0,81; 1,57]	0,472	0,041
Nicht-Weiß	56	40 (71,4)	0,9 [0,6; 2,7]	52	37 (71,2)	0,9 [0,4; 1,4]	0,67 [0,42; 1,07]	0,095	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitverlust lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und Abstammung beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,020$ in der Subgruppenausprägung Weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,56 [0,32; 0,95]; $p = 0,033$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,041$ in den Subgruppenausprägungen Weiß und Nicht-weiß kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4-123: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Schlaflosigkeit									
Geschlecht									
Männlich	123	79 (64,2)	1,3 [0,9; 1,8]	126	66 (52,4)	1,8 [1,1; 4,6]	1,13 [0,81; 1,57]	0,474	0,037
Weiblich	43	22 (51,2)	2,2 [1,1; 10,7]	40	26 (65,0)	0,8 [0,2; 1,3]	0,61 [0,33; 1,12]	0,109	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Schlaflosigkeit									

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,037$ ergibt sich in den Subgruppenausprägungen Männlich und Weiblich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

BPI-SF: Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	74	38 (51,4)	4,5 [3,1; -]	72	52 (72,2)	1,1 [0,4; 1,8]	0,48 [0,31; 0,74]	< 0,001	0,033
1-2	92	47 (51,1)	1,6 [0,9; 10,7]	94	52 (55,3)	2,4 [0,7; 6,6]	0,89 [0,60; 1,33]	0,571	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	121	67 (55,4)	2,7 [1,1; 4,5]	128	79 (61,7)	1,7 [0,8; 2,5]	0,79 [0,57; 1,10]	0,164	0,032
Ausschließlich Lymphknoten	36	16 (44,4)	Nicht erreicht [1,5; -]	30	21 (70,0)	0,5 [0,2; 2,4]	0,37 [0,19; 0,72]	0,004	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt BPI-SF Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,48 [0,31; 0,74]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,37 [0,19; 0,72]; $p = 0,004$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

BPI-SF: Schmerzbeeinträchtigung

Tabelle 4-125: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Symptomskala Schmerzbeeinträchtigung

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	74	34 (45,9)	10,7 [2,0; -]	72	50 (69,4)	1,3 [0,4; 2,0]	0,48 [0,31; 0,76]	0,001	0,025
1-2	92	44 (47,8)	8,0 [1,3; 18,3]	94	46 (48,9)	2,7 [1,3; 14,9]	0,91 [0,59; 1,39]	0,662	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt BPI-SF Schmerzbeeinträchtigung lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,025$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,48 [0,31; 0,76]; $p = 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der

Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand durch die Merkmale, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Abstammung, Lokalisation der Metastasierung, Lokalisation des Primärtumors und Lebermetastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Subpopulation Cisplatin geeignet

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4-126: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Globalen Gesundheitsstatus

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	122	97 (79,5)	0,6 [0,4; 1,1]	112	78 (69,6)	1,1 [0,6; 1,4]	1,11 [0,82; 1,50]	0,496	0,049
niedrig	88	61 (69,3)	1,3 [0,6; 3,2]	77	54 (70,1)	0,7 [0,4; 1,1]	0,70 [0,48; 1,01]	0,056	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1 Expression beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich in den Subgruppenausprägungen Hoch und Niedrig kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*Tabelle 4-127: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Region									
Nordamerika	49	31 (63,3)	2,6 [1,1; 8,0]	42	33 (78,6)	0,7 [0,4; 1,1]	0,47 [0,28; 0,79]	0,004	0,014
Europa	80	54 (67,5)	1,9 [0,7; 5,2]	73	51 (69,9)	0,7 [0,4; 1,8]	0,71 [0,48; 1,05]	0,084	
Rest der Welt	81	58 (71,6)	1,1 [0,4; 2,0]	74	46 (62,2)	2,3 [0,8; 5,9]	1,24 [0,84; 1,83]	0,282	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,47 [0,28; 0,79]; $p = 0,004$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Europa und Rest der Welt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*Tabelle 4-128: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	38	24 (63,2)	1,7 [0,9; 8,0]	34	13 (38,2)	Nicht erreicht [1,8; -]	2,04 [1,04; 4,03]	0,039	0,045
Nicht vorhanden	172	96 (55,8)	3,9 [2,3; 10,7]	155	80 (51,6)	3,3 [1,5; 7,3]	0,91 [0,67; 1,23]	0,533	

a: Datenschnitt: 08. August 2023

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Emotionale Funktion									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome									

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lebermetastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,04 [1,04; 4,03]; $p = 0,039$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-129: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Abstammung									
Weiß	140	103 (73,6)	0,7 [0,5; 1,1]	115	87 (75,7)	0,4 [0,4; 0,7]	0,69 [0,52; 0,93]	0,015	0,007
Nicht-Weiß	70	61 (87,1)	0,4 [0,4; 0,6]	74	53 (71,6)	0,7 [0,4; 1,3]	1,30 [0,90; 1,89]	0,165	
Nierenfunktion									
Normal	68	49 (72,1)	0,9 [0,6; 3,8]	60	46 (76,7)	0,4 [0,2; 1,0]	0,57 [0,38; 0,87]	0,009	0,032
Leicht	101	81 (80,2)	0,5 [0,4; 0,7]	96	69 (71,9)	0,4 [0,4; 1,1]	1,19 [0,86; 1,66]	0,289	
Moderat/Schwer	41	34 (82,9)	0,5 [0,4; 0,9]	33	25 (75,8)	0,4 [0,4; 1,1]	1,01 [0,59; 1,72]	0,973	
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung									

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome									

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Nierenfunktion beobachten.

Für die Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,69 [0,52; 0,93]; $p = 0,015$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-Weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. Für die Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,57 [0,38; 0,87]; $p = 0,009$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Leicht und Moderat/Schwer zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4-130: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter									
< 65	94	62 (66,0)	1,8 [0,9; 7,3]	84	61 (72,6)	0,6 [0,4; 1,2]	0,66 [0,46; 0,94]	0,022	0,007
≥ 65	116	103 (88,8)	0,6 [0,5; 1,1]	105	75 (71,4)	1,1 [0,7; 1,5]	1,19 [0,88; 1,61]	0,253	
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome									

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,66 [0,46; 0,94]; $p = 0,007$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4-131: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Alter									
< 65	94 66 (70,2)	2,0 [0,7; 3,9]		84 57 (67,9)	0,6 [0,4; 1,3]		0,80 [0,56; 1,15]	0,223	0,026
≥ 65	116 95 (81,9)	0,6 [0,4; 0,7]		105 72 (68,6)	0,9 [0,6; 1,1]		1,39 [1,02; 1,91]	0,037	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion lässt sich ebenfalls eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,026$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 1,39 [1,02; 1,91]; $p = 0,037$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung < 65 Jahre zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Merkmale Alter, Region, Abstammung, Lebermetastasen und PD-L1 Expression als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet**EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus**Tabelle 4-132: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Globalen Gesundheitsstatus

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	62	51 (82,3)	0,7 [0,4; 1,6]	44	29 (65,9)	1,1 [0,4; 3,9]	1,39 [0,88; 2,21]	0,159	0,039
Unterer Harntrakt	104	66 (63,5)	1,3 [0,7; 2,2]	121	83 (68,6)	0,9 [0,6; 1,1]	0,79 [0,57; 1,10]	0,167	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,039$ ergibt sich in den Subgruppenausprägungen Oberer Harntrakt und Unterer Harntrakt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive FunktionTabelle 4-133: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Nierenfunktion									
Normal	6	4 (66,7)	1,0 [0,6; -]	10	7 (70,0)	0,6 [0,1; -]	0,34 [0,04; 2,96]	0,328	0,048
Leicht	39	29 (74,4)	1,4 [0,7; 2,7]	34	18 (52,9)	4,5 [0,7; -]	1,63 [0,89; 2,98]	0,112	
Moderat/Schwer	121	79 (65,3)	1,5 [1,1; 2,2]	122	89 (73,0)	0,9 [0,6; 1,3]	0,71 [0,52; 0,97]	0,029	

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Kognitive Funktion									

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Nierenfunktion beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,048$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Moderat/Schwer ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,71 [0,52; 0,97]; $p = 0,029$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Normal und Leicht zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4-134: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Emotionale Funktion									
Geschlecht									
Männlich	123	70 (56,9)	3,2 [1,7; 9,4]	126	67 (53,2)	2,7 [1,3; 5,9]	0,92 [0,65; 1,29]	0,621	0,012
Weiblich	43	20 (46,5)	10,7 [1,8; -]	40	27 (67,5)	0,9 [0,4; 1,1]	0,42 [0,22; 0,79]	0,007	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,012$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,42 [0,22; 0,79]; $p = 0,012$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4-135: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Männlich	123 91 (74,0)	0,7 [0,4; 1,1]		126 99 (78,6)	0,5 [0,4; 0,9]		0,78 [0,58; 1,05]	0,106	0,017
Weiblich	43 34 (79,1)	0,7 [0,4; 1,1]		40 37 (92,5)	0,2 [0,2; 0,4]		0,39 [0,22; 0,68]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,017$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,39 [0,22; 0,68]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*Tabelle 4-136: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Ereigniszeit ^c in Monaten n (%)	Mediane [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Ereigniszeit ^c in Monaten n (%)	Mediane [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Soziale Funktion									
Geschlecht									
Männlich	123	88 (71,5)	0,9 [0,5; 1,7]	126	77 (61,1)	1,3 [0,6; 2,3]	1,16 [0,85; 1,59]	0,351	0,015
Weiblich	43	30 (69,8)	0,7 [0,4; 1,3]	40	34 (85,0)	0,4 [0,2; 0,6]	0,55 [0,32; 0,93]	0,025	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1 Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) bei Randomisierung mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Die Stratifikationsfaktoren Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression werden dabei aus den jeweiligen Modellen entfernt, bei denen es sich um die Subgruppenanalysen für Lebermetastasen bzw. PD-L1 Expression handelt
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PRO: Patient Reported Outcome

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,55 [0,32; 0,93]; $p = 0,025$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Männlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Merkmale Geschlecht, Lokalisation des Primärtumors und Nierenfunktion als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Nebenwirkungen**Subpopulation Cisplatin geeignet***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Tabelle 4-137: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	136	136 (100,0)	1,0 [0,9; 1,1]	124	124 (100,0)	0,6 [0,4; 0,7]	0,67 [0,52; 0,86]	0,002	0,025
1-2	103	103 (100,0)	0,7 [0,6; 1,0]	111	109 (98,2)	0,7 [0,4; 0,9]	1,05 [0,80; 1,37]	0,746	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	169 (100,0)	0,9 [0,7; 1,0]	157	156 (99,4)	0,6 [0,4; 0,9]	0,90 [0,73; 1,13]	0,371	0,040
Ausschließlich Lymphknoten	60	60 (100,0)	1,0 [0,7; 1,1]	65	64 (98,5)	0,4 [0,4; 0,6]	0,58 [0,40; 0,83]	0,003	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,025$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,67 [0,52; 0,86]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,040$ in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,58 [0,40; 0,83]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*Tabelle 4-138: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	85 (50,3)	43,3 [30,1; -]	157	51 (32,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,77; 1,60]	0,591	0,022
Ausschließlich Lymphknoten	60	19 (31,7)	Nicht erreicht [-; -]	65	26 (40,0)	Nicht erreicht [16,4; -]	0,66 [0,36; 1,20]	0,170	
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	61	30 (49,2)	66,9 [17,4; -]	44	9 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,99 [0,92; 4,28]	0,080	0,018
Unterer Harntrakt	176	77 (43,8)	Nicht erreicht [41,7; -]	192	74 (38,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,57; 1,12]	0,190	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	27 (57,4)	24,7 [5,0; -]	47	12 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,97; 3,96]	0,061	0,009
Nicht vorhanden	192	80 (41,7)	Nicht erreicht [54,7; -]	189	71 (37,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,54; 1,07]	0,120	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Lokalisation der Metastasierung, Lokalisation des Primärtumors und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,022$ in den Subgruppenausprägungen Viszerale Metastasen und Ausschließlich Lymphknoten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,018$ in den Subgruppenausprägungen Oberer Harntrakt und Unterer Harntrakt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ in den Subgruppenausprägungen Vorhanden und Nicht vorhanden kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten durch die Merkmale ECOG-Leistungsstatus, Lokalisation der Metastasierung, Lokalisation des Primärtumors und Lebermetastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-139: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse									
SOC^g: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Region									
Nordamerika	57	4 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	51	31 (60,8)	10,00 [3,43; -]	0,06 [0,02; 0,19]	< 0,001	0,015
Europa	97	36 (37,1)	67,86 [51,14; -]	101	77 (76,2)	5,14 [3,29; 8,29]	0,21 [0,13; 0,33]	< 0,001	
Rest der Welt	85	29 (34,1)	Nicht erreicht [52,00; -]	84	62 (73,8)	4,14 [2,14; 6,00]	0,23 [0,14; 0,36]	< 0,001	
SOC^g: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths									
Alter									
< 65	105	5 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	102	20 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,09 [0,02; 0,37]	< 0,001	0,014
≥ 65	134	12 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	134	13 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,10; 0,89]	0,030	
SOC^g: Endokrine Erkrankungen									
Alter									
< 65	105	12 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	102	2 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,37 [0,94; 20,24]	0,059	0,042
≥ 65	134	22 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	134	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
Abstammung									
Weiß	166	26 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	147	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,033
Nicht-Weiß	73	8 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	89	2 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,48 [0,93; 21,58]	0,061	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse									
SOC^g: Augenerkrankungen									
Abstammung									
Weiß	166	67 (40,4)	85,57 [30,14; -]	147	5 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	10,63 [4,25; 26,56]	< 0,001	0,009
Nicht-Weiß	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [55,29; -]	89	9 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [0,93; 4,86]	0,074	
SOC^g: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	136	100 (73,5)	6,43 [4,14; 14,29]	124	101 (81,5)	1,14 [0,86; 3,00]	0,51 [0,38; 0,68]	< 0,001	0,049
1-2	103	79 (76,7)	3,00 [1,86; 5,00]	111	82 (73,9)	3,14 [1,14; 5,14]	0,86 [0,63; 1,18]	0,348	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	39 (83,0)	3,00 [1,29; 5,29]	47	34 (72,3)	3,29 [1,14; 9,86]	1,11 [0,69; 1,77]	0,670	0,019
Nicht vorhanden	192	140 (72,9)	5,86 [3,43; 11,71]	189	150 (79,4)	2,00 [1,00; 3,29]	0,56 [0,44; 0,71]	< 0,001	
SOC^g: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	136	83 (61,0)	13,57 [6,43; 36,86]	124	96 (77,4)	3,71 [1,86; 6,00]	0,51 [0,37; 0,69]	< 0,001	0,002
1-2	103	76 (73,8)	5,57 [3,00; 18,14]	111	70 (63,1)	6,29 [4,00; 10,71]	0,98 [0,70; 1,38]	0,899	
SOC^g: Leber- und Gallenerkrankungen									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	61	14 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	44	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,011
Unterer Harntrakt	176	18 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	192	8 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,83; 4,64]	0,125	
SOC^g: Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	138	37 (26,8)	Nicht erreicht [96,29; -]	138	49 (35,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,32; 0,81]	0,005	0,019
niedrig	101	37 (36,6)	Nicht erreicht [46,00; -]	98	27 (27,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,63; 1,81]	0,812	
Nierenfunktion									
Normal	78	18 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	81	33 (40,7)	Nicht erreicht [13,43; -]	0,50 [0,28; 0,89]	0,019	0,038
Leicht	115	40 (34,8)	96,29 [47,71; -]	118	31 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,54; 1,50]	0,680	
Moderat/Schwer	46	16 (34,8)	Nicht erreicht [26,86; -]	37	12 (32,4)	Nicht erreicht [16,14; -]	0,70 [0,31; 1,59]	0,399	
SOC^g: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	138	121 (87,7)	2,36 [1,86; 3,14]	138	28 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,96 [5,23; 12,12]	< 0,001	0,021
niedrig	101	83 (82,2)	2,14 [1,71; 2,71]	98	33 (33,7)	Nicht erreicht [-; -]	4,13 [2,74; 6,23]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 08. August 2023

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	

b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse

Tabelle 4-140: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT^g: Anämie									
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	13 (27,7)	Nicht erreicht [67,86; -]	47	23 (48,9)	18,14 [9,14; -]	0,37 [0,18; 0,78]	0,009	0,013
Nicht vorhanden	192	28 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	189	109 (57,7)	12,14 [9,43; 15,14]	0,14 [0,09; 0,22]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT^g: Leukopenie									
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	9 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	157	17 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,12; 0,79]	0,014	0,039
Ausschließlich Lymphknoten	60	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	65	6 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,015	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT^g: Neutropenie									
Alter									
< 65	105	4 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	102	37 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,06 [0,02; 0,20]	< 0,001	0,027
≥ 65	134	17 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	134	49 (36,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,25 [0,14; 0,45]	< 0,001	
Region									
Nordamerika	57	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	51	14 (27,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,027
Europa	97	11 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	101	40 (39,6)	Nicht erreicht [13,29; -]	0,19 [0,10; 0,39]	< 0,001	
Rest der Welt	85	10 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	84	32 (38,1)	Nicht erreicht [15,14; -]	0,22 [0,10; 0,46]	< 0,001	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Männlich	197	21 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	181	67 (37,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,12; 0,33]	< 0,001	0,008
Weiblich	42	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	55	19 (34,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT^g: Thrombozytopenie									
Alter									
< 65	105	5 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	102	13 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,05; 0,62]	0,008	0,049
≥ 65	134	4 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	134	44 (32,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 [0,02; 0,16]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths - PT^g: Tinnitus									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	138	5 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	138	16 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,18 [0,06; 0,60]	0,005	0,029
niedrig	101	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	98	11 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
SOC: Augenerkrankungen - PT^g: Trockenes Auge									
Abstammung									
Weiß	166	23 (13,9)	Nicht erreicht [-; -]	147	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,007
Nicht-Weiß	73	6 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	89	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,24; 5,96]	0,822	
Geschlecht									
Männlich	197	23 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	181	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,008
Weiblich	42	6 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,32 [0,58; 9,38]	0,236	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Diarrhoe									
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	18 (38,3)	69,29 [26,14; -]	47	3 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	5,61 [1,62; 19,43]	0,007	0,021
Nicht vorhanden	192	71 (37,0)	Nicht erreicht [87,00; -]	189	37 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [1,06; 2,41]	0,026	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Mundtrockenheit									
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	14 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	157	6 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,61; 4,50]	0,317	0,016
Ausschließlich Lymphknoten	60	9 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	65	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,005	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Übelkeit									
Alter									
< 65	105	23 (21,9)	Nicht erreicht [96,00; -]	102	61 (59,8)	10,14 [3,43; 15,71]	0,24 [0,15; 0,40]	< 0,001	0,035
≥ 65	134	38 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	134	59 (44,0)	Nicht erreicht [9,14; -]	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	16 (34,0)	96,00 [32,71; -]	47	18 (38,3)	Nicht erreicht [12,43; -]	0,71 [0,35; 1,44]	0,341	0,013
Nicht vorhanden	192	45 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	189	102 (54,0)	10,43 [6,14; -]	0,30 [0,21; 0,43]	< 0,001	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT^g: Erschöpfung									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	136	41 (30,1)	Nicht erreicht [-; -]	124	62 (50,0)	18,14 [7,57; -]	0,40 [0,26; 0,61]	< 0,001	0,013
1-2	103	38 (36,9)	Nicht erreicht [39,29; -]	111	38 (34,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,46; 1,22]	0,241	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	66 (39,1)	83,86 [57,14; -]	157	64 (40,8)	Nicht erreicht [18,14; -]	0,68 [0,47; 0,98]	0,038	< 0,001
Ausschließlich Lymphknoten	60	8 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	65	32 (49,2)	15,00 [4,29; -]	0,17 [0,08; 0,39]	< 0,001	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Alaninaminotransferase erhöht									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	61	18 (29,5)	Nicht erreicht [51,14; -]	44	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,005
Unterer Harntrakt	176	31 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	192	13 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,41 [1,25; 4,65]	0,009	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Aspartataminotransferase erhöht									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	61	15 (24,6)	Nicht erreicht [-; -]	44	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,022
Unterer Harntrakt	176	32 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	192	10 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,06 [1,48; 6,32]	0,002	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Kreatinin im Blut erhöht									
Abstammung									
Weiß	166	12 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	147	17 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,17; 0,91]	0,028	0,008
Nicht-Weiß	73	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	89	10 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,003	
Region									
Nordamerika	57	2 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	51	10 (19,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,992	0,049
Europa	97	2 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	101	10 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,20 [0,04; 0,92]	0,039	
Rest der Welt	85	8 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	84	7 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,27; 2,40]	0,698	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT^g: Paraesthesie									
Abstammung									
Weiß	166	22 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	147	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	6,75 [1,55; 29,32]	0,011	0,008
Nicht-Weiß	73	2 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	89	4 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 2,74]	0,290	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktions-test ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Region									
Nordamerika	57	8 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	51	1 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	4,02 [0,46; 34,84]	0,207	0,020
Europa	97	15 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	101	2 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,42 [1,44; 28,66]	0,015	
Rest der Welt	85	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	84	3 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,996	
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege - PT*: Akute Nierenschädigung									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	138	1 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	138	19 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 [0,01; 0,36]	0,003	< 0,001
niedrig	101	10 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	98	6 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,32; 3,01]	0,967	
Nierenfunktion									
Normal	78	1 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	81	12 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,08 [0,01; 0,63]	0,016	0,038
Leicht	115	6 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	118	11 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,36 [0,11; 1,12]	0,079	
Moderat/Schwer	46	4 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	37	2 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,12; 5,66]	0,845	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums - PT*: Epistaxis									
Nierenfunktion									
Normal	78	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	81	10 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	0,009
Leicht	115	3 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	118	8 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,33 [0,09; 1,26]	0,105	
Moderat/Schwer	46	3 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	37	1 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,58 [0,14; 17,42]	0,709	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT*: Alopezie									
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	59 (34,9)	Nicht erreicht [-; -]	157	19 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,03 [1,80; 5,10]	< 0,001	0,047
Ausschließlich Lymphknoten	60	26 (43,3)	Nicht erreicht [12,86; -]	65	3 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	10,35 [3,11; 34,39]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT*: Trockene Haut									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	138	24 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	138	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,007
niedrig	101	15 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	98	4 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,94 [0,95; 9,11]	0,062	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT*: Juckreiz									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	61	21 (34,4)	Nicht erreicht [38,14; -]	44	6 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,85 [1,14; 7,09]	0,025	0,006
Unterer Harntrakt	176	83 (47,2)	45,14 [13,43; -]	192	7 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	14,97 [6,89; 32,49]	< 0,001	

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	138	59 (42,8)	Nicht erreicht [29,71; -]	138	3 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	21,78 [6,80; 69,74]	< 0,001	0,021
niedrig	101	46 (45,5)	Nicht erreicht [12,00; -]	98	10 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	5,41 [2,72; 10,76]	< 0,001	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	71 (42,0)	Nicht erreicht [31,43; -]	157	11 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,83 [3,61; 12,95]	< 0,001	0,036
Ausschließlich Lymphknoten	60	30 (50,0)	33,43 [5,14; -]	65	1 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	39,98 [5,43; 294,15]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT*: Ausschlag makulo-papuloes									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	61	22 (36,1)	89,43 [31,86; -]	44	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,038
Unterer Harntrakt	176	53 (30,1)	Nicht erreicht [-; -]	192	9 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	5,97 [2,92; 12,21]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,06 [0,02; 0,19]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Europa lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,21 [0,13; 0,33]; $p < 0,001$) zwischen den Studienarmen beobachten. Auch in der Subgruppenausprägung Rest der Welt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,23 [0,14; 0,36]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,09 [0,02; 0,37]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,30 [0,10; 0,89]; $p = 0,030$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Endokrine Erkrankungen eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter und Abstammung beobachten.

In der Subgruppe Alter ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppenausprägung < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

In der Subgruppe Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Augenerkrankungen eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Abstammung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 10,63 [4,25; 26,56]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,51 [0,38; 0,68]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-

Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,56 [0,44; 0,71]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,002$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,51 [0,37; 0,69]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,011$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach PD-L1 Expression und Nierenfunktion beobachten.

In der Subgruppe nach PD-L1 Expression ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ in der Subgruppenausprägung Hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,51 [0,32; 0,81]; $p = 0,005$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Niedrig zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,038$ in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,50 [0,28; 0,89]; $p = 0,019$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Leichte Einschränkung und Moderate/schwere Einschränkung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1 Expression beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 7,96 [5,23; 12,12]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Niedrig zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 4,13 [2,74; 6,23]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Anämie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lebermetastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,37 [0,18; 0,78]; $p = 0,009$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,14 [0,09; 0,22]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,039$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,31 [0,12; 0,79]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Neutropenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter, Region und Geschlecht beobachten.

In der Subgruppe nach Alter ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,06 [0,02; 0,20]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,25 [0,14; 0,45]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Region ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ in der Subgruppenausprägung Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht

berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Europa lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,19 [0,10; 0,39]; $p < 0,001$) zwischen den Behandlungsmethoden beobachten. Auch in der Subgruppenausprägung Rest der Welt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,22 [0,10; 0,46]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,20 [0,12; 0,33]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Thrombozytopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,17 [0,05; 0,62]; $p = 0,008$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,05 [0,02; 0,16]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Tinnitus (SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1 Expression beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,18 [0,06; 0,60]; $p = 0,005$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Niedrig zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Trockenes Auge (SOC Augenerkrankungen) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Geschlecht beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-

Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Diarrhoe (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lebermetastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 5,61 [1,62; 19,43]; $p = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Nicht Vorhanden zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 1,59 [1,06; 2,41]; $p = 0,026$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Mundtrockenheit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,016$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Übelkeit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach Alter ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,035$ in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,24 [0,15; 0,40]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,48 [0,31; 0,73]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,30 [0,21; 0,43]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Erschöpfung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,40 [0,26; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,68 [0,47; 0,98]; $p = 0,038$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,17 [0,08; 0,39]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. Auch in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,41 [1,25; 4,65]; $p = 0,009$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,022$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. Auch in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 3,06 [1,48; 6,32]; $p = 0,002$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Kreatinin im Blut erhöht (SOC Untersuchungen) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Region beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,39 [0,17; 0,91]; $p = 0,028$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Region ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ in der Subgruppenausprägung Europa ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,20 [0,04; 0,92]; $p = 0,039$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Nordamerika und Rest der Welt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Paraesthesie (SOC Erkrankungen des Nervensystems) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Region beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,008$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 6,75 [1,55; 29,32]; $p = 0,011$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Region ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,020$ in der Subgruppenausprägung Europa ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 6,42 [1,44; 28,66]; $p = 0,015$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Nordamerika und Rest der Welt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Akute Nierenschädigung (SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach PD-L1 Expression und Nierenfunktion beobachten.

In der Subgruppe nach PD-L1 Expression ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ in der Subgruppenausprägung Hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,05 [0,01; 0,36]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Niedrig zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,038$ in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,08 [0,01; 0,63]; $p = 0,016$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen leichte Einschränkung und Moderate/schwere Einschränkung zeigt sich kein signifikanter

Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Epistaxis (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Nierenfunktion beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In den Subgruppenausprägungen leichte Einschränkung und Moderate/schwere Einschränkung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Alopezie (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,047$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 3,03 [1,80; 5,10]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 10,35 [3,11; 34,39]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Trockene Haut (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1 Expression beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Niedrig zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Juckreiz (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Lokalisation des Primärtumors, PD-L1 Expression und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,85 [1,14; 7,09]; $p = 0,025$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 14,97 [6,89; 32,49]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und

Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach PD-L1 Expression ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ in der Subgruppenausprägung Hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 21,78 [6,80; 69,74]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Niedrig zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 5,41 [2,72; 10,76]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,036$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 6,83 [3,61; 12,95]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 39,98 [5,43; 294,15]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Ausschlag makulo-papuloes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,038$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. Auch in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 5,97 [2,92; 12,21]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT) durch die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Region, Abstammung, Lokalisation der Metastasierung, Lokalisation des Primärtumors, Nierenfunktion, Lebermetastasen und PD-L1 Expression als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC^g: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Abstammung									
Weiß	166	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	147	11 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,992	0,021
Nicht-Weiß	73	4 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	89	5 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,14; 2,59]	0,486	
Nierenfunktion									
Normal	78	2 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	81	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,06; 16,52]	0,982	0,034
Leicht	115	3 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	118	9 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,21 [0,05; 1,00]	0,049	
Moderat/Schwer	46	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	37	6 (16,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,001	
SOC^g: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Abstammung									
Weiß	166	21 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	147	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	8,13 [1,89; 34,91]	0,005	0,019
Nicht-Weiß	73	3 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	89	4 (4,5)	Nicht erreicht [21,71; -]	0,41 [0,07; 2,54]	0,337	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	10 (21,3)	Nicht erreicht [69,29; -]	47	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	0,011
Nicht vorhanden	192	14 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	189	6 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,64; 4,59]	0,289	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p \geq 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist									
KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Nierenfunktion beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ in den Subgruppenausprägungen Weiß und Nicht-weiß kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und

Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ in der Subgruppenausprägung leichte Einschränkung ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,21 [0,05; 0,99; $p = 0,049$)] zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Moderate/schwere Einschränkung lässt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen den Studienarmen beobachten. In der Subgruppenausprägung Normal zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 8,13 [1,89; 34,91]; $p = 0,005$)] zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,011$ in der Subgruppenausprägung Vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT) durch die Merkmale Abstammung, Nierenfunktion und Lebermetastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
SOC^g: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Abstammung									
Weiß	166	5 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	147	16 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,10 [0,02; 0,45]	0,002	0,034
Nicht-Weiß	73	8 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	89	8 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,28; 2,40]	0,719	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	11 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	157	17 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,12; 0,79]	0,014	0,026
Ausschließlich Lymphknoten	60	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	65	6 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,016	
SOC^g: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	9 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	47	5 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,41; 4,05]	0,668	0,029
Nicht vorhanden	192	19 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	189	34 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,22; 0,74]	0,003	
SOC^g: Untersuchungen									
Abstammung									
Weiß	166	24 (14,5)	Nicht erreicht [-; -]	147	14 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,43; 1,86]	0,767	0,032
Nicht-Weiß	73	9 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	89	20 (22,5)	Nicht erreicht [21,43; -]	0,30 [0,12; 0,76]	0,011	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p \geq 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist									
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; SOC: Systemorganklasse									

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT^g: Erschöpfung									
Abstammung									
Weiß	166	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	147	7 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,12 [0,01; 0,95]	0,045	0,041
Nicht-Weiß	73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	89	5 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,14; 2,69]	0,525	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT^g: Harnwegsinfektion									
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	47	4 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	47	2 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,31; 9,52]	0,541	0,020
Nicht vorhanden	192	4 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	189	17 (9,0)	26,71 [26,71; -]	0,16 [0,05; 0,54]	0,003	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT^g: Hyperglykaemie									
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	169	15 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	157	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	0,030
Ausschließlich Lymphknoten	60	5 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	65	2 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,77 [0,54; 14,26]	0,224	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-geeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p \geq 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist									
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,10 [0,02; 0,45]; $p = 0,002$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung

ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,026$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,31 [0,12; 0,79]; $p = 0,014$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lebermetastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,41 [0,22; 0,74]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Untersuchungen eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Abstammung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nicht-weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,30 [0,12; 0,76]; $p = 0,011$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für den PT Erschöpfung (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Abstammung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,041$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,12 [0,01; 0,95]; $p = 0,045$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für den PT Harnwegsinfektion (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lebermetastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,020$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,16 [0,05; 0,54]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der

Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für den PT Hyperglykaemie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasen beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (nach SOC und PT) durch die Merkmale Abstammung, Lokalisation der Metastasierung und Lebermetastasen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

*Schwere unerwünschte Ereignisse*Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
Region									
Nordamerika	46	40 (87,0)	3,5 [2,0; 8,6]	33	25 (75,8)	3,1 [2,1; 8,0]	0,86 [0,51; 1,45]	0,577	0,049
Europa	73	54 (74,0)	15,3 [7,9; 24,7]	94	79 (84,0)	3,1 [2,1; 4,1]	0,40 [0,27; 0,59]	< 0,001	
Rest der Welt	82	63 (76,8)	13,7 [9,0; 24,6]	70	62 (88,6)	3,1 [2,1; 4,3]	0,37 [0,25; 0,54]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 08. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,049$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Europa ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,40 [0,27; 0,59]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Rest der Welt lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,37 [0,25; 0,54]; $p < 0,001$) zwischen den Studienarmen beobachten. In der Subgruppenausprägung Nordamerika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten durch das Merkmal Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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

*Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)**Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC^g: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Abstammung									
Weiß	141	67 (47,5)	40,00 [18,14; -]	138	118 (85,5)	2,43 [2,14; 3,29]	0,23 [0,16; 0,32]	< 0,001	0,023
Nicht-Weiß	60	21 (35,0)	Nicht erreicht [52,57; -]	59	52 (88,1)	2,14 [1,71; 3,00]	0,10 [0,05; 0,19]	< 0,001	
SOC^g: Endokrine Erkrankungen									
Region									
Nordamerika	46	5 (10,9)	Nicht erreicht [57,00; -]	33	3 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,07; 2,59]	0,360	0,007
Europa	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	94	1 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	11,29 [1,43; 89,09]	0,022	
Rest der Welt	82	17 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	70	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,002	
SOC^g: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Abstammung									
Weiß	141	105 (74,5)	9,00 [4,14; 11,86]	138	97 (70,3)	4,43 [2,86; 6,43]	0,77 [0,58; 1,02]	0,071	0,009
Nicht-Weiß	60	31 (51,7)	42,86 [21,43; -]	59	39 (66,1)	4,29 [2,00; 7,71]	0,39 [0,23; 0,66]	< 0,001	
SOC^g: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Geschlecht									
Männlich	145	93 (64,1)	8,14 [5,14; 12,14]	148	57 (38,5)	Nicht erreicht [19,86; -]	1,91 [1,37; 2,66]	< 0,001	< 0,001
Weiblich	56	29 (51,8)	10,57 [4,86; -]	49	29 (59,2)	5,14 [1,57; -]	0,68 [0,41; 1,15]	0,152	
Nierenfunktion									
Normal	6	5 (83,3)	2,07 [1,00; -]	13	3 (23,1)	Nicht erreicht [4,14; -]	6,22 [1,44; 26,84]	0,014	0,005
Leicht	49	34 (69,4)	6,29 [4,14; 10,14]	40	12 (30,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,78 [1,43; 5,40]	0,002	
Moderat/Schwer	146	83 (56,8)	10,00 [7,00; 27,14]	144	71 (49,3)	18,29 [9,43; -]	1,10 [0,80; 1,51]	0,567	
SOC^g: Erkrankungen des Nervensystems									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	87	69 (79,3)	12,00 [9,14; 15,14]	85	18 (21,2)	Nicht erreicht [23,29; -]	4,58 [2,70; 7,77]	< 0,001	0,010
1-2	114	74 (64,9)	19,57 [14,29; 24,43]	112	30 (26,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,76 [1,13; 2,75]	0,013	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse									
SOC^g: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	50	38 (76,0)	3,43 [2,14; 7,29]	49	18 (36,7)	Nicht erreicht [11,00; -]	2,87 [1,62; 5,07]	< 0,001	0,034
Nicht vorhanden	151	124 (82,1)	2,14 [1,86; 2,86]	148	33 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,04 [4,09; 8,91]	< 0,001	
Nierenfunktion									
Normal	6	6 (100,0)	1,57 [0,29; -]	13	2 (15,4)	Nicht erreicht [3,14; -]	17,39 [3,32; 91,15]	< 0,001	0,041
Leicht	49	41 (83,7)	2,57 [1,43; 4,57]	40	17 (42,5)	Nicht erreicht [9,00; -]	2,84 [1,60; 5,04]	< 0,001	
Moderat/Schwer	146	115 (78,8)	2,71 [2,00; 3,43]	144	32 (22,2)	Nicht erreicht [-; -]	5,66 [3,81; 8,42]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)									
ECOg: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; SOC: Systemorganklasse									

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Unerwünschte Ereignisse									
SOC: Endokrine Erkrankungen - PT^g: Hypothyreose									
Region									
Nordamerika	46	3 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	33	2 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,09; 4,64]	0,670	0,014
Europa	73	8 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,019	
Rest der Welt	82	12 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	70	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,034	
SOC: Augenerkrankungen - PT^g: Trockenes Auge									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	74	5 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,27; 8,05]	0,654	0,010
Unterer Harntrakt	127	16 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	143	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktions-test ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Obstipation									
Geschlecht									
Männlich	145	40 (27,6)	106,43 [83,00; -]	148	51 (34,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,36; 0,87]	0,010	0,046
Weiblich	56	9 (16,1)	Nicht erreicht [71,43; -]	49	20 (40,8)	Nicht erreicht [6,43; -]	0,22 [0,09; 0,52]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Diarrhoe									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	74	25 (33,8)	Nicht erreicht [48,43; -]	53	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	8,11 [1,90; 34,72]	0,005	0,027
Unterer Harntrakt	127	52 (40,9)	Nicht erreicht [28,29; -]	143	27 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,91 [1,19; 3,09]	0,008	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Mundtrockenheit									
Abstammung									
Weiß	141	15 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	138	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,043
Nicht-Weiß	60	2 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	59	1 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,06; 15,72]	0,990	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT^g: Asthenie									
Region									
Nordamerika	46	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	33	2 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,076	0,046
Europa	73	27 (37,0)	Nicht erreicht [28,29; -]	94	30 (31,9)	Nicht erreicht [23,57; -]	0,97 [0,57; 1,66]	0,908	
Rest der Welt	82	7 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	70	11 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,06; 0,79]	0,020	
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	74	14 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	53	6 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,38; 3,00]	0,902	0,041
Unterer Harntrakt	127	20 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	143	37 (25,9)	Nicht erreicht [23,57; -]	0,47 [0,27; 0,83]	0,009	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Neutrophilenzahl erniedrigt									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	87	3 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	85	17 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,16 [0,05; 0,53]	0,003	0,040
1-2	114	6 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	112	7 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,21; 2,09]	0,483	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Thrombozytenzahl vermindert									
Abstammung									
Weiß	141	3 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	138	19 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,05 [0,01; 0,35]	0,003	0,028
Nicht-Weiß	60	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	59	15 (25,4)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	87	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	85	18 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	0,047
1-2	114	3 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	112	16 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,06 [0,01; 0,42]	0,005	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktions-test ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Gewicht erniedrigt									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	87	30 (34,5)	81,43 [34,86; -]	85	2 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	10,95 [2,57; 46,71]	0,001	0,019
1-2	114	42 (36,8)	Nicht erreicht [37,00; -]	112	13 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,59 [1,37; 4,90]	0,003	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	50	18 (36,0)	Nicht erreicht [13,14; -]	49	9 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,82; 4,10]	0,142	0,009
Nicht vorhanden	151	54 (35,8)	81,43 [46,29; -]	148	6 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	6,55 [2,77; 15,48]	< 0,001	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	147	50 (34,0)	Nicht erreicht [37,00; -]	152	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,62 [1,94; 6,73]	< 0,001	0,029
Ausschließlich Lymphknoten	43	15 (34,9)	81,43 [42,14; -]	37	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,010	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Leukozytenzahl erniedrigt									
Lokalisation des Primärtumors									
Obere Harntrakt	74	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	53	4 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,017	0,042
Unterer Harntrakt	127	4 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	143	7 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,48 [0,13; 1,79]	0,271	
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - PT^g: Hyponatriaemie									
Geschlecht									
Männlich	145	25 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	148	7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,38 [1,45; 7,89]	0,005	0,027
Weiblich	56	3 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	49	4 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,11; 2,34]	0,386	
Nierenfunktion									
Normal	6	2 (33,3)	Nicht erreicht [2,00; -]	13	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,029	0,013
Leicht	49	8 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	40	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,009	
Moderat/Schwer	146	18 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	144	11 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,59; 2,78]	0,527	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT^g: Dysgeusie									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	117	23 (19,7)	Nicht erreicht [-; -]	114	8 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	2,46 [1,08; 5,58]	0,032	0,015
niedrig	84	23 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	83	1 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	24,37 [3,28; 180,81]	0,002	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT^g: Alopezie									
Geschlecht									
Männlich	145	38 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	148	4 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	9,39 [3,32; 26,53]	< 0,001	0,025
Weiblich	56	23 (41,1)	Nicht erreicht [11,00; -]	49	8 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,45 [1,09; 5,49]	0,030	

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

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	50	9 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	49	5 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,45; 4,51]	0,542	0,036
Nicht vorhanden	151	52 (34,4)	Nicht erreicht [-; -]	148	7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	7,48 [3,38; 16,52]	< 0,001	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	147	40 (27,2)	Nicht erreicht [-; -]	152	11 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,91 [2,00; 7,65]	< 0,001	0,014
Ausschließlich Lymphknoten	43	17 (39,5)	Nicht erreicht [23,00; -]	37	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT^g: Ekzem									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	87	12 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	85	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,003	0,032
1-2	114	5 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	112	2 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,34 [0,45; 12,07]	0,311	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT^g: Juckreiz									
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	147	51 (34,7)	Nicht erreicht [81,14; -]	152	14 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,69 [2,03; 6,73]	< 0,001	0,029
Ausschließlich Lymphknoten	43	24 (55,8)	8,00 [2,57; -]	37	1 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	28,88 [3,90; 213,83]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT^g: Ausschlag makulo-papuloes									
Abstammung									
Weiß	141	55 (39,0)	Nicht erreicht [30,14; -]	138	2 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	29,00 [7,06; 119,18]	< 0,001	0,015
Nicht-Weiß	60	15 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	59	4 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,96 [0,96; 9,20]	0,060	
Region									
Nordamerika	46	30 (65,2)	6,14 [2,57; 15,14]	33	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	< 0,001
Europa	73	16 (21,9)	Nicht erreicht [-; -]	94	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
Rest der Welt	82	24 (29,3)	Nicht erreicht [-; -]	70	6 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,10 [1,26; 7,67]	0,014	
a: Datenschnitt: 08. August 2023									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)									
g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Abstammung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,23 [0,16; 0,32]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,10 [0,05; 0,19]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Endokrine Erkrankungen eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,007$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Europa ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 11,29 [1,43; 89,09]; $p = 0,022$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Rest der Welt lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen den Studienarmen beobachten. In der Subgruppenausprägung Nordamerika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Abstammung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nicht-weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,39 [0,23; 0,66]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und Nierenfunktion beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 1,91 [1,37; 2,66]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,005$ in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 6,22 [1,44; 26,84]; $p = 0,014$) zuungunsten von

Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Leichte Einschränkung lässt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,78 [1,43; 5,40]; $p = 0,002$) zwischen den Studienarmen beobachten. In der Subgruppenausprägung Moderate/schwere Einschränkung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Nervensystems eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 4,58 [2,70; 7,77]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 1,76 [1,13; 2,5]; $p = 0,013$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Lebermetastasen und Nierenfunktion beobachten.

In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,034$ in der Subgruppenausprägung Vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,87 [1,62; 5,07]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 6,04 [4,09; 8,91]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,041$ in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 17,39 [3,32; 91,15]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Leichte Einschränkung lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,84 [1,60; 5,04]; $p < 0,001$) zwischen den Studienarmen beobachten. Auch in der Subgruppenausprägung Moderate/schwere Einschränkung zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 5,66 [3,81; 8,42]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Hypothyreose (SOC Endokrine Erkrankungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Europa ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Rest der Welt lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR

nicht berechenbar) zwischen den Studienarmen beobachten. In der Subgruppenausprägung Nordamerika zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Trockenes Auge (SOC Augenerkrankungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Obstipation (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,046$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,56 [0,36; 0,87]; $p = 0,010$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,22 [0,09; 0,52]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Diarrhoe (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 8,11 [1,90; 34,72]; $p = 0,005$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 1,91 [1,1; 3,09]; $p = 0,008$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Mundtrockenheit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Abstammung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,043$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Astenie (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Region und Lokalisation des Primärtumors beobachten.

In der Subgruppe nach Region ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,046$ in der Subgruppenausprägung Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,23 [0,06; 0,79]; $p = 0,020$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In den Subgruppenausprägungen Nordamerika und Europa zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,041$ in der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,47 [0,27; 0,83]; $p = 0,009$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,040$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,16 [0,05; 0,53]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Thrombozytenzahl vermindert (SOC Untersuchungen) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und ECOG-Leistungsstatus beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,028$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,05 [0,01; 0,35]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,047$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. Auch der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,06 [0,01; 0,42]; $p = 0,005$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Gewicht erniedrigt (SOC Untersuchungen) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus, Lebermetastasen und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 10,95 [2,57; 46,71]; $p = 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,59 [1,37; 4,90]; $p = 0,003$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,009$ in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 6,55 [2,77; 15,48]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 3,62 [1,94; 6,73]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation des Primärtumors beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,042$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Oberer Harntrakt ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppenausprägung Unterer Harntrakt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Hyponatriaemie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und Nierenfunktion beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,027$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 3,38 [1,45; 7,89]; $p = 0,005$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem

p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. Auch in der Subgruppenausprägung leichte Einschränkung lässt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen den Studienarmen beobachten. In der Subgruppenausprägung Moderate/schwere Einschränkung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Dysgeusie (SOC Erkrankungen des Nervensystems) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1 Expression beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Hoch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,46 [1,08; 5,58]; $p = 0,032$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Niedrig zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 24,37[3,28; 180,81]; $p = 0,002$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Alopezie (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht, Lebermetastasen und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,025$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 9,39 [3,32; 26,53]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,45 [1,09; 5,49]; $p = 0,030$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,036$ in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 7,48 [3,38; 16,52]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Vorhanden zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 3,91 [2,00; 7,65]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Ekzem (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zwischen Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Juckreiz (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 3,69 [2,03; 6,73]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 28,88 [3,90; 213,83]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lässt sich für den PT Ausschlag makulo-papuloes (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe) eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Region beobachten.

In der Subgruppe nach Abstammung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$ in der Subgruppenausprägung Weiß ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 29,00 [7,06; 119,18]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Nicht-weiß zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Region ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ in der Subgruppenausprägung Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Europa lässt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: n.a. [n.a.; n.a.]; $p < 0,001$) zwischen den Studienarmen beobachten. Auch in der Subgruppenausprägung Rest der Welt zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 3,10 [1,26; 7,67]; $p = 0,014$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT) durch die Merkmale Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Region, Abstammung, Lokalisation der Metastasierung, Lokalisation des Primärtumors,

Nierenfunktion, Lebermetastasen und PD-L1 Expression als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) lässt sich keine potenzielle Effektmodifikation beobachten.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] ^c	Patient:innen mit Ereignis N ^b	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] ^c	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
SOC^g: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Geschlecht									
Männlich	145	34 (23,4)	Nicht erreicht [-; -]	148	96 (64,9)	7,00 [5,14; 9,00]	0,18 [0,12; 0,28]	< 0,001	0,016
Weiblich	56	9 (16,1)	Nicht erreicht [76,14; -]	49	39 (79,6)	4,00 [3,00; 5,14]	0,06 [0,02; 0,14]	< 0,001	
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	87	24 (27,6)	Nicht erreicht [-; -]	85	57 (67,1)	7,86 [4,14; 11,14]	0,19 [0,11; 0,32]	< 0,001	0,038
1-2	114	19 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	112	78 (69,6)	5,00 [4,00; 6,14]	0,10 [0,06; 0,18]	< 0,001	
Stratifizierungsfaktor: Lebermetastasen									
Vorhanden	50	17 (34,0)	Nicht erreicht [23,86; -]	49	32 (65,3)	5,86 [2,57; 9,14]	0,27 [0,14; 0,50]	< 0,001	0,021
Nicht vorhanden	151	26 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	148	103 (69,6)	5,71 [4,29; 7,86]	0,10 [0,06; 0,17]	< 0,001	
SOC^g: Untersuchungen									
ECOG Leistungsstatus zu Baseline									
0	87	11 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	85	23 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,36 [0,17; 0,76]	0,007	0,020
1-2	114	18 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	112	13 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,35; 1,72]	0,534	
SOC^g: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Geschlecht									
Männlich	145	37 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	148	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,47 [1,29; 4,73]	0,007	0,023
Weiblich	56	8 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	49	8 (16,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,30; 2,16]	0,674	
Nierenfunktion									
Normal	6	3 (50,0)	Nicht erreicht [2,00; -]	13	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,005	0,004
Leicht	49	16 (32,7)	Nicht erreicht [62,29; -]	40	2 (5,0)	Nicht erreicht [-; -]	6,35 [1,44; 27,96]	0,014	
Moderat/Schwer	146	26 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	144	19 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,57; 1,97]	0,860	

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)									
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p ≥ 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; SOC: Systemorganklasse									

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE A39 ^a	EV+Pembro			Plat+Gem			EV+Pembro vs. Plat+Gem		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)									
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT^g: Leukopenie									
Stratifizierungsfaktor: PD-L1 Expression									
hoch	117	2 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	114	3 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,11; 3,86]	0,631	0,023
niedrig	84	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	83	10 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - PT^g: Neutropenie									
Geschlecht									
Männlich	145	13 (9,0)	Nicht erreicht [-; -]	148	53 (35,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,15 [0,07; 0,29]	< 0,001	0,006
Weiblich	56	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	49	25 (51,0)	9,14 [4,14; -]	0,02 [0,00; 0,17]	< 0,001	
Lokalisation der Metastasierung									
Viszerale Metastasen	147	13 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	152	58 (38,2)	Nicht erreicht [14,86; -]	0,14 [0,07; 0,27]	< 0,001	0,010
Ausschließlich Lymphknoten	43	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	37	15 (40,5)	Nicht erreicht [7,00; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	< 0,001	
a: Datenschnitt: 08. August 2023 b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population, Cisplatin-ungeeignet c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall) e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p ≥ 0,05) und der p-Wert der Interaktion kleiner 0,05 ist CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse									

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus und Lebermetastasen beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,016$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,18 [0,12; 0,28]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,06 [0,02; 0,14]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,038$ in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,19 [0,11; 0,32]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,10 [0,06; 0,18]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Lebermetastasen ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,021$ in der Subgruppenausprägung Vorhanden ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,27 [0,14; 0,50]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Nicht vorhanden zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,10 [0,06; 0,17]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Untersuchungen eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach ECOG-Leistungsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,020$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,36 [0,17; 0,76]; $p = 0,007$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung 1-2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und Nierenfunktion beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 2,47 [1,29; 4,73]; $p = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. In der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie \pm Avelumab. In der Subgruppe nach Nierenfunktion ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,004$ in der Subgruppenausprägung Normal ein statistisch

signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. Auch in der Subgruppenausprägung Leichte Einschränkung lässt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 6,35 [1,44; 27,96]; $p = 0,014$) zwischen den Studienarmen beobachten. In der Subgruppenausprägung Moderate/schwere Einschränkung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für den PT Leukopenie (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1 Expression beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,023$ ergibt sich in der Subgruppenausprägung Niedrig ein statistisch signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppenausprägung Hoch zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) lässt sich für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Abstammung und Lokalisation der Metastasierung beobachten.

In der Subgruppe nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ in der Subgruppenausprägung Männlich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,15 [0,07; 0,29]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Weiblich zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,02 [0,00; 0,17]; $p < 0,001$) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab. In der Subgruppe nach Lokalisation der Metastasierung ergibt sich bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,010$ in der Subgruppenausprägung Viszerale Metastasen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI: 0,14 [0,07; 0,27]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Auch in der Subgruppenausprägung Ausschließlich Lymphknoten zeigt sich ein signifikanter Unterschied (HR nicht berechenbar) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) durch die Merkmale Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Lokalisation der Metastasierung, Nierenfunktion, Lebermetastasen und PD-L1 Expression als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

KEYNOTE A39

Publikation

Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Loriot Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS; EV-302 Trial Investigators. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117. PMID: 38446675 (67).

Studienbericht

Studienbericht KEYNOTE A39: An Open-Label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (73)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT04223856: An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (68)

Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223856>

EU-CTR

2019-004542-15: An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (69)

Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004542-15>

ICTRP

NCT04223856: An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (70)

Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04223856>

ChiCTR2300069410: An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (71)

Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2300069410>

JPRN-jRCT2031200284: An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer – EV-302 (72)

Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT2031200284>

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 4-149: 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-150: 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 4-151: 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 4-152: 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 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-154: 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 4-155: 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 4-156: 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 4-157: 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 4-158: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

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 4-159: 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.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin wird auf Grundlage der offenen, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE A39 vorgenommen.

Die KEYNOTE A39 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom ab. Neben dem Gesamtüberleben und dem Progressionsfreiem Überleben als primäre Endpunkte der Studie stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Chemotherapie ± Avelumab für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE A39 der Evidenzstufe Ib (7). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und den Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine hohe Ergebnissicherheit, trotz des nicht verblindeten Studiendesigns anzunehmen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE A39 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis für den Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin ableiten.

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.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie in den beiden Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Subpopulation Cisplatin geeignet

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI: 0,54 [0,40; 0,73]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Die mediane Überlebenszeit liegt im Interventionsarm bei 31,54 Monaten und im Kontrollarm bei 18,37 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 80,7 % im

Interventionsarm und 67,3 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 70,2 % im Interventionsarm und bei 50,7 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber Chemotherapie ± Avelumab nachhaltigen, bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deutlich verlängert und das Sterberisiko um 46,0 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Effekt (HR [95 %-KI: 0,41 [0,30; 0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin. Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und liegt im Kontrollarm bei 12,91 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Überlebensrate 75,2 % im Interventionsarm und 54,5 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 68,7 % im Interventionsarm und bei 37,5 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber Chemotherapie ± Avelumab nachhaltigen, bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin deutlich verlängert und das Sterberisiko um 59,0 % gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Morbidität

Subpopulation Cisplatin geeignet

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in

Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 52,0 % gesenkt. Die mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens liegt im Interventionsarm bei 12,81 Monaten und im Kontrollarm bei 6,47 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Progressionsfreiem Überleben 53,6 % im Interventionsarm und 25,9 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 46,2 % im Interventionsarm und bei 15,4 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,41; 0,67]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 48,0 % gesenkt. Die mediane Zeit der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt im Interventionsarm bei 20,90 Monaten und im Kontrollarm bei 8,84 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,42; 0,69]; $p < 0,001$), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,61; 0,98]; $p = 0,037$) und Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,45; 0,74]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die betrachteten Skalen des BPI-SF zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand lässt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach BICR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 58 % gesenkt. Die mediane Zeit des Progressionsfreien Überlebens liegt im Interventionsarm bei 10,61 Monaten und im Kontrollarm bei 6,14 Monaten. Zu Monat 12 beträgt die Rate an Progressionsfreiem Überleben 47,3 % im Interventionsarm und 16,3 % im Kontrollarm; zu Monat 18 liegt sie bei 41,1 % im Interventionsarm und bei 7,3 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,30; 0,51]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber dem Kontrollarm um 61 % gesenkt. Die mediane Zeit der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt im Interventionsarm bei 18,69 Monaten und im Kontrollarm bei 7,16 Monaten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; $p = 0,011$) und Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,39; 0,68]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. In der Symptomskala Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,02; 1,85]; $p = 0,037$) lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapie ± Avelumab beobachten. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Beim BPI-SF zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 2 Punkte für die Skala Stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,50; 0,89]; $p = 0,006$) und für die Skala Schmerzbeeinträchtigung (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,49; 0,90]; $p = 0,009$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand lässt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte bei der EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und BPI-SF) und Gesundheitszustand (anhand EQ-5D VAS) ist das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Subpopulation Cisplatin geeignet

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin und Chemotherapie ± Avelumab.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der Subpopulation Cisplatin geeignet ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab als **nicht belegt** anzusehen.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in der Funktionsskala Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,54; 0,89]; $p = 0,004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie \pm Avelumab. In allen anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und dem Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie \pm Avelumab.

Nebenwirkungen

Subpopulation Cisplatin geeignet

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,41; 0,65]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie \pm Avelumab. In den Endpunkten Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE A39 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin mit den etablierten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie \pm Avelumab sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin geeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie \pm Avelumab.

Subpopulation Cisplatin ungeeignet

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,36; 0,58]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,77 [1,17; 2,66]; $p = 0,007$) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Chemotherapie ± Avelumab beobachten. Im Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE A39 beobachtete Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Enfortumab Vedotin mit den etablierten Sicherheitsprofilen von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie ± Avelumab sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich in der Subpopulation Cisplatin ungeeignet somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin gegenüber Chemotherapie ± Avelumab.

Gesamtfazit

Die Ableitung des Zusatznutzens für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen in den beiden Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet basiert auf der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, offenen Phase-III-Studie KEYNOTE A39.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin kann von einer gegenüber der zVT nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin in beiden Subpopulationen signifikant verlängert werden. Für Patient:innen in diesem fortgeschrittenen Stadium kann so eine Verdoppelung der verbleibenden Überlebenszeit erreicht werden.

Diese patientenrelevante Verbesserung spiegelt sich in diesem außergewöhnlichen Maße auch im Progressionsfreien Überleben wider. Auch die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte deutlich verlängert werden. So können die Patient:innen klinisch relevant länger vor dem Fortschreiten der Erkrankung sowie einer Verschlechterung der Symptomatik, welche mit einer Folgetherapie einhergehen, geschützt werden. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin hinsichtlich des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Enfortumab Vedotin stimmt zudem mit den bereits etablierten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe überein.

Zusammenfassend handelt es sich bei Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin um eine wirksame und verträgliche Therapieoption bei erwachsenen Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom in der Erstlinie in den beiden Subpopulationen Cisplatin geeignet und Cisplatin ungeeignet. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin.

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 4-160: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Cisplatin geeignet: Erstlinienbehandlung in Kombination mit Enfortumab Vedotin für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Cisplatin ungeeignet: Erstlinienbehandlung in Kombination mit Enfortumab Vedotin für Patient:innen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

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. Merck Sharp & Dohme B. V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
2. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation: Padcev 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Padcev 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-288. Stand: März 2023.
4. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol.* 2024;35(6):485-90.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie - Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 - März 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 23.07.2024]
6. Witjes JA, Bruins HM, Carrión R, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>. [Zugriff am: 23.07.2024]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 19. Oktober 2023 und in Kraft getreten am 20. Februar 2024.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0. Stand 19. September 2023.
9. Wong SS, Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B.,. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte –Nr. 794 Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV (Auftrag: A18-57, Version: 1.1, Stand: 13.02.2019). 2019.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Stand: 18. November 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 23.07.2024]
12. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 23.07.2024]

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen. Version 2.0 – Mai 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologie/Version_2/LL_Psychoonkologie_Langversion_2.0.pdf. [Zugriff am: 23.07.2024]
15. Siddiqi A, Given CW, Given B, Sikorskii A. Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(1):84-96.
16. Aaronson NK, Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et al., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, . 1993;85(5):365-76.
17. Atkinson TM, Rosenfeld BD, Sit L, Mendoza TR, Fruscione M, Lavene D, et al. Using confirmatory factor analysis to evaluate construct validity of the Brief Pain Inventory (BPI). *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(3):558-65.
18. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994;23(2):129-38.
19. Rabin R, de Charro, F., EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
20. Braun DP, Gupta, D. & Staren, E. D.,. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
21. Hjermstad MJ, Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S., Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
22. Osoba D, Aaronson, N., Zee, B., Sprangers, M. & te Velde, A.,. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):103-8.
23. Osoba D, Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J.,. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Erschöpfung (Fatigue) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 23.07.2024]
25. Gupta D, Lis, C. G. & Grutsch, J. F.,. The Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Patient Satisfaction with Quality of Life in Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007;34(1):40-7.
26. Berger AM, Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., et al.,. Cancer-Related Fatigue, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012-39.
27. Ray M, Rogers, L. Q., Trammell, R. A. & Toth, L. A.,. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med*. 2008;58(3):234-45.
28. Smets EM, Garssen, B., Schuster-Uitterhoeve, A. L. & de Haes, J. C.,. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.

29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf. [Zugriff am: 23.07.2024]
30. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Vorbeugen, lindern, Folgen vermeiden. Aktualisiert am: 10.03.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 23.07.2024]
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Übelkeit (Nausea) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 23.07.2024]
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schmerz - Leitlinie 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 23.07.2024]
33. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Schmerzen bei Krebs. 2024. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 07.08.2024]
34. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 23.07.2024]
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Schlafstörung (Insomnia) - Leitlinie. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 23.07.2024]
36. Berger AM, Matthews, E. E. & Kenkel, A. M.,. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
37. Savard J, Ivers, H., Savard, M. H. & Morin, C. M.,. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
38. Schmidt-Hieber M, Bierwirth, J., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Hentrich, M., Maschmeyer, G., et al.,. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
39. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege. 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 23.07.2024]
40. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Stand: September 2020. Verfügbar unter:

- https://register.awmf.org/assets/guidelines/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 11.09.2024]
41. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2236-47.
 42. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(3):180-7.
 43. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2):197-210.
 44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). Stand: 07. Juni 2018.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). Stand: 16. Mai 2019.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). Stand: 03. Juni 2021.
 47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Burosumab. Stand 15. April 2021.
 48. EuroQol Research Foundation. EQ-5D Terminology. 2024. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/terminology/>. [Zugriff am: 23.07.2024]
 49. Pickard AS, Wilke, C. T., Lin, H. W. & Lloyd, A.,. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, adjuvante Therapie). Stand 20. Oktober 2022.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor). Stand: 01. Dezember 2022.
 52. Pickard AS, Neary, M. P. & Cella, D.,. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. Vom 16. Dezember 2021.
54. Chang VT, Hwang, S. S., Feuerman, M. & Kasimis, B. S., Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*. 2000;88(5):1175-83.
55. Holland C, Breitbart, W., Jacobsen, P., Lederberg, M., Loscalzo, M. & McCorkle, R., Chapter 42: Depressive Disorders. *Psycho-Oncology (Second Edition)*: Oxford University Press, Inc.; 2010.
56. Roth AW, T., Psychiatric Emergencies. In: Oxford (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition Auflage*. New York: Oxford University Press Inc.; 2010.
57. Mehnert A, Brahler, E., Faller, H., Harter, M., Keller, M., Schulz, H., et al., Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
58. Janelins MC, Kesler, S. R., Ahles, T. A. & Morrow, G. R., Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
59. Pendergrass JC, Targum, S. D. & Harrison, J. E., Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
60. Reid-Arndt SA, Yee, A., Perry, M. C. & Hsieh, C., Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
61. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39 (1):E31-40.
62. Miettinen ON, M., Comparative analysis of two rates. *Stat Med*. 1985;4(2):213-26.
63. Benjamini Y, Hochberg, Y., Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.
64. Mehrotra DV, Adewale, A. J., Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine*. 2012;31(18):1918-30.
65. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013. Stand: 31. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 23.07.2024]
66. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 07.03.2024]
67. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875-88.
68. Clinical Trials.gov. NCT04223856: An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic

- Urothelial Cancer. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223856>. [Zugriff am: 23.07.2024]
69. EU-CTR. 2019-004542-15: An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004542-15>. [Zugriff am: 23.07.2024]
70. ICTRP. NCT04223856: An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. 2024. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04223856>. [Zugriff am: 23.07.2024]
71. ICTRP. ChiCTR2300069410: An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=ChiCTR2300069410>. [Zugriff am: 23.07.2024]
72. ICTRP. JPRN-jRCT2031200284: An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer – EV-302. 2023. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=JPRN-jRCT2031200284>. [Zugriff am: 23.07.2024]
73. Seagen Inc. Studienbericht KEYNOTE A39: An Open-Label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. 2023.
74. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
75. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009. Verfügbar unter: https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf. [Zugriff am: 23.07.2024]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 July 08	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp transitional cell carcinoma/	40493
2	exp bladder tumor/	118227
3	exp bladder carcinoma/	20181
4	exp bladder cancer/	95081
5	(transition* or transitional cell or urothel* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	1211850
6	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	7308537
7	5 and 6	354527
8	1 or 2 or 3 or 4 or 7	354852
9	exp pembrolizumab/ or exp Lambrolizumab/ or exp Keytruda/ or exp MK-3475/	42881
10	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or L01XC18 or HSDB 8257 or 1374853-91-4).mp.	44830
11	9 or 10	44830
12	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2398202
13	8 and 11 and 12	640

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to July 08, 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2024	
Zeitsegment	1946 to July 08, 2024;	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	22125
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	65031
3	(transition* or transitional cell or urothel* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	839595
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	5111643

5	3 and 4	202787
6	1 or 2 or 5	202787
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or L01XC18 or HSDB 8257 or 1374853-91-4).mp.	10454
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1196088
9	6 and 7 and 8	112

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2024	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.07.2024	
Zeitsegment	June 2024	
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	870
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	2419
3	(transition* or transitional cell or urothel* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	37769
4	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	298097
5	3 and 4	10582
6	1 or 2 or 5	10582
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or L01XC18 or HSDB 8257 or 1374853-91-4).mp.	3425
8	6 and 7	304

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	09.07.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	bladder OR transitional cell OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra
	Intervention/treatment:	
	Other terms	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 OR L01XC18 OR HSDB 8257 OR HSDB8257 OR HSDB-8257 OR DPT003T46P OR 1374853-91-4
Treffer	188	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.07.2024
Suchstrategie	((bladder OR "transitional cell" OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475 OR L01XC18 OR HSDB-8257 OR "HSDB 8257" OR HSDB8257 OR DPT003T46P OR 1374853-91-4))
Treffer	54

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	09.07.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	(bladder OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra)
	Intervention:	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 OR L01XC18 OR HSDB-8257 OR HSDB 8257 OR HSDB8257 OR DPT003T46P OR 1374853-91-4)
	Recruitment status:	All
Treffer	188	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	188	187 (Nr. 1 – 187)	1
EU-CTR	54	53 (Nr. 188 – 240)	1
ICTRP	188	185 (Nr. 241 – 425)	3
Summe	430	425	5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02043665	A Phase 1, Dose-finding and Signal-seeking Study of the Safety & Efficacy of Intravenous CAVATAK® Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Late Stage Solid Tumours (VLA-009 STORM / KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02043665	Nicht E6
2.	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEYNOTE-037). ClinicalTrials.gov. 7-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02178722	Nicht E6
3.	NCT02256436	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects With Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02256436	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02324582	Phase I Study of MK-3475 in Combination With BCG for Patients With High Risk Superficial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02324582	Nicht E6
5.	NCT02335424	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02335424	Nicht E6
6.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02346955	Nicht E6
7.	NCT02351739	Randomized Phase 2 Trial of ACP-196 and Pembrolizumab Immunotherapy Dual CHECKpoint Inhibition In Platinum Resistant Metastatic Urothelial Carcinoma (RAPID CHECK Study). ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02351739	Nicht E2
8.	NCT02365766	Phase Ib/II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Gemcitabine-Cisplatin (Cisplatin-Eligible) or Gemcitabine (Cisplatin-Ineligible) in Subjects With T2-4aNOM0 Urothelial Cancer: HCRN GU14-188. ClinicalTrials.gov. 5-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02365766	Nicht E6
9.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393248	Nicht E6
10.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02432963	Nicht E6
11.	NCT02437370	Feasibility Trial of MK3475 + Docetaxel or Gemcitabine in Platinum Pre-treated Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02437370	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12.	NCT02443324	An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02443324	Nicht E6
13.	NCT02475213	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02475213	Nicht E6
14.	NCT02500121	A Randomized, Double-blinded, Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Hoosier Cancer Research Network GU14-182. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02500121	Nicht E2
15.	NCT02560636	Phase I Study of Hypofractionated Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) in the Treatment of Advanced Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02560636	Nicht E6
16.	NCT02581982	Single-Arm Phase II Combination Study of Low-Dose Paclitaxel With Pembrolizumab in Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02581982	Nicht E6
17.	NCT02599324	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02599324	Nicht E6
18.	NCT02619253	A Phase I/Ib, Open Label, Dose Finding Study to Evaluate Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Vorinostat in Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02619253	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT02621151	A Phase II Trial of MK3475 in Combination With Gemcitabine and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy as Bladder Sparing Treatment for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02621151	Nicht E6
20.	NCT02625961	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) and Pembrolizumab in Combination With Other Investigational Agents in Subjects With High Risk Non-muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02625961	Nicht E2
21.	NCT02635672	An Open-label, Multicenter Phase I Dose Escalation Study to Characterize Safety, Tolerability, Preliminary Anti-tumor Activity, Pharmacokinetics and Maximum Tolerated Dose of VIP152 (BAY 1251152) as Monotherapy or Combination Therapy in Subjects With Advanced Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02635672	Nicht E6
22.	NCT02646748	A Platform Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Pembrolizumab + INCB Combinations in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02646748	Nicht E6
23.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02661100	Nicht E6
24.	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02662062	Nicht E6
25.	NCT02690558	Phase II Single Arm Study of Gemcitabine and Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Prior to Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-05. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02690558	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT02717156	A Phase II Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD1 Antibody Pembrolizumab (MK-3475) for Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02717156	Nicht E6
27.	NCT02736266	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab (MK-3475) Before Cystectomy for Patients With Muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02736266	Nicht E6
28.	NCT02783300	A Phase I, Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Subjects With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02783300	Nicht E6
29.	NCT02808143	A Phase 1 Dose-Escalation Study of Intravesical MK-3475 and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Subjects With High Risk and BCG-Refractory Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02808143	Nicht E6
30.	NCT02826564	Phase I Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02826564	Nicht E2
31.	NCT02853305	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab With or Without Platinum-Based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02853305	Nicht E2
32.	NCT02880345	RADVAX™: A Pilot Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02880345	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02903914	Nicht E6
34.	NCT02925533	A Phase 1B Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02925533	Nicht E6
35.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02952989	Nicht E6
36.	NCT03006887	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03006887	Nicht E6
37.	NCT03115801	A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death -1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03115801	Nicht E2
38.	NCT03123055	A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03123055	Nicht E6
39.	NCT03167151	A Parallel Group Phase I/II Marker Lesion Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Intravenous or Intravesical Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03167151	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT03212651	A Phase II Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03212651	Nicht E6
41.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03228667	Nicht E6
42.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03229278	Nicht E6
43.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03236935	Nicht E6
44.	NCT03240016	ABLE: Phase II, Single Arm, Two-stage Study of Abraxane With Anti-PD1/PDL1 in Patients With Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03240016	Nicht E6
45.	NCT03244384	Phase III Randomized Adjuvant Study of Pembrolizumab in muscle invasive and locally advanced urothelial carcinoma (AMBASSADOR) Versus Observation. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03244384	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46.	NCT03263039	Biomarker Discovery Study to Identify Patients With Advanced Urothelial Cancer Benefitting From Pembrolizumab Treatment. ClinicalTrials.gov. 8-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03263039	Nicht E6
47.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03265080	Nicht E6
48.	NCT03277352	A Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03277352	Nicht E6
49.	NCT03287050	FAST: Feasibility Trial of Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03287050	Nicht E6
50.	NCT03288545	A Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) as Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03288545	Nicht E3
51.	NCT03311334	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03311334	Nicht E6
52.	NCT03319745	A Window of Opportunity Phase II Study of Pembrolizumab in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03319745	Nicht E6
53.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03329950	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT03345134	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With BCG After Endoscopic Ablation for Patients With High Risk Superficial Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma Unfit or Unwilling to be Treated With Nephroureterectomy. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03345134	Nicht E6
55.	NCT03361228	An Open-Label, Multicenter, Nonrandomized, Dose-Escalation, and Tumor-Expansion Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epcadostat (INCB024360), With or Without Pembrolizumab, in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03361228	Nicht E6
56.	NCT03361865	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) or Placebo in Participants With Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307). ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03361865	Nicht E2
57.	NCT03374488	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epcadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients Who Have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEYNOTE-698/ECHO-303). ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03374488	Nicht E2
58.	NCT03390504	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects With Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03390504	Nicht E2
59.	NCT03407976	A Phase I/II Open Label Study of the Safety and Efficacy of Apatinib Administered to Patients With Advanced Malignancies to Improve Sensitivity to Pembrolizumab in the Second- or Later-line Setting (APPEASE). ClinicalTrials.gov. 6-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03407976	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
60.	NCT03419130	A Phase II Study of Radiation Therapy and Pembrolizumab in Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer That Are Ineligible or Refusing Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 7-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03419130	Nicht E2
61.	NCT03435952	A Phase Ib Investigation of Pembrolizumab in Combination With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT in Patients With Treatment-Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03435952	Nicht E6
62.	NCT03454451	A PHASE 1/1b MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE HUMANIZED ANTI-CD73 ANTIBODY, CPI-006, AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION WITH CIFORADENANT, WITH PEMBROLIZUMAB, AND WITH CIFORADENANT PLUS PEMBROLIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ADVANCED CANCERS. ClinicalTrials.gov. 4-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03454451	Nicht E2
63.	NCT03464734	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Pembrolizumab and Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy Failure; the PEANUT Study. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03464734	Nicht E6
64.	NCT03486197	Phase II Trial of Neutron Radiotherapy With Concurrent Checkpoint Inhibitor Immunotherapy (Pembrolizumab) in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03486197	Nicht E6
65.	NCT03504163	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) as First-Line Treatment for High-Risk T1 Non-Muscle- Invasive Bladder Cancer (NMIBC) and High- Grade Non-Muscle- Invasive Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma (NMI-UTUCC). ClinicalTrials.gov. 6-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03504163	Nicht E6
66.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunobost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03511391	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
67.	NCT03534804	Cabozantinib Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Carcinoma (PemCab). ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03534804	Nicht E6
68.	NCT03544723	A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03544723	Nicht E6
69.	NCT03547973	A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03547973	Nicht E6
70.	NCT03582475	Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum-Based Chemotherapy in Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium and Prostate. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03582475	Nicht E6
71.	NCT03589339	A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03589339	Nicht E6
72.	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03590054	Nicht E6
73.	NCT03606174	A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 9-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03606174	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
74.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03621982	Nicht E6
75.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03633110	Nicht E6
76.	NCT03637803	A Phase I/II Open Label, Safety And Preliminary Efficacy Study of MRx0518 In Combination With Pembrolizumab In Patients With Advanced Malignancies Who Have Progressed On PD-1/PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03637803	Nicht E6
77.	NCT03674567	Phase 1/2 Dose-Escalation and Expansion Study of FLX475 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03674567	Nicht E6
78.	NCT03693014	A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03693014	Nicht E6
79.	NCT03695835	A Retrospective and Prospective Study of a New Immunotherapy Regimen (MyVaccx) for Patients With Adenocarcinoma.. ClinicalTrials.gov. 4-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03695835	Nicht E6
80.	NCT03711032	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) That is Either Persistent or Recurrent Following BCG Induction or That is Naïve to BCG Treatment (KEYNOTE-676). ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03711032	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
81.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03775850	Nicht E6
82.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03809624	Nicht E6
83.	NCT03832673	PECULIAR: An Open Label, Monocenter, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab and Epcadostat, Preceding Radical Cystectomy, for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer.. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03832673	Nicht E6
84.	NCT03836352	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Study of an Immunotherapeutic Treatment, DPX-Survivac in Combination With Low Dose Cyclophosphamide and Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced and Recurrent Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03836352	Nicht E2
85.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03841110	Nicht E6
86.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849469	Nicht E6
87.	NCT03854474	A Pilot Study of Tazemetostat and Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03854474	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
88.	NCT03872947	A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03872947	Nicht E6
89.	NCT03884556	Phase 1/1b Study of the Safety of TTX-030 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab or Chemotherapy in Patients With Lymphoma or Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03884556	Nicht E2
90.	NCT03898180	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express PD-L1, and in Participants Ineligible for Any Platinum-containing Chemotherapy Regardless of PD-L1 Expression (LEAP-011). ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03898180	Nicht E2
91.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03917381	Nicht E2
92.	NCT03924856	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-866). ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03924856	Nicht E2
93.	NCT03924895	A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy With Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy With Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303). ClinicalTrials.gov. 7-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03924895	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94.	NCT03935347	Phase 2 Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) With Pembrolizumab, in Subjects Who Have Failed Cisplatin-Based Chemotherapy With Locally Advanced (Unresectable) or Metastatic Transitional Cell Cancer (TCC) of the Urothelium. ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03935347	Nicht E6
95.	NCT03978624	Window of Opportunity Platform Study to Define Immunogenomic Changes With Pembrolizumab Alone and in Rational Combinations in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03978624	Nicht E2
96.	NCT04003610	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04003610	Nicht E2
97.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04007744	Nicht E6
98.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04044859	Nicht E6
99.	NCT04060342	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04060342	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
100.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 9-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04114136	Nicht E2
101.	NCT04116320	Pilot Evaluation of Focused Ultrasound Ablation and Focused Ultrasound Ablation Plus PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04116320	Nicht E6
102.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04140526	Nicht E6
103.	NCT04146064	Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04146064	Nicht E6
104.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04157985	Nicht E2
105.	NCT04158700	Phase 1b/2 Study of LY3200882 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04158700	Nicht E6
106.	NCT04164082	Phase II Trial of Intravesical Gemcitabine and MK-3475 (Pembrolizumab) in the Treatment of Patients With BCG-Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04164082	Nicht E6
107.	NCT04179110	A Phase II Trial of Pembrolizumab and Ramucirumab in Patients With Progressive Transitional Cell Carcinoma After Treatment With an Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04179110	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial TherMoTherapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04187872	Nicht E6
109.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04198766	Nicht E6
110.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04234113	Nicht E6
111.	NCT04241185	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) Versus CRT Alone in Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (KEYNOTE-992). ClinicalTrials.gov. 5-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04241185	Nicht E2
112.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04244552	Nicht E6
113.	NCT04291755	Development and Analysis of a Sample Bank (Blood, Urine, and Stool) for Cancer Patients, Enabling the Systematic Study of the Effect of Blood, Urinary Tract, and Gut Microbiomes on Response to Treatment. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04291755	Nicht E6
114.	NCT04306900	Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Activity of TTX-030 (Anti-CD39) in Combination With Pembrolizumab or Budigalimab and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04306900	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
115.	NCT04322643	A Phase II Study of Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04322643	Nicht E6
116.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04344795	Nicht E6
117.	NCT04383743	Pembrolizumab and aMVAC Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy in Non-Urothelial Histology Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pilot Trial. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04383743	Nicht E6
118.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04383938	Nicht E6
119.	NCT04387461	A Phase 2, Single Arm Study of CG0070 Combined With Pembrolizumab in Patients With Non Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG). ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04387461	Nicht E6
120.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632	Nicht E6
121.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04432857	Nicht E6
122.	NCT04452214	An Open-label, Safety and Tolerability Phase 1b Trial of CAN04, a Fully Humanized Anti-IL1RAP Monoclonal Antibody, and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04452214	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
123.	NCT04460456	A Phase 1/1B, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. ClinicalTrials.gov. 7-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04460456	Nicht E6
124.	NCT04485013	A Phase 1a/1b Dose Escalation/Expansion Study of TTX-080, an HLA-G Antagonist, as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Cetuximab in Patients With Advanced Solid Refractory/Resistant Malignancies. ClinicalTrials.gov. 7-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04485013	Nicht E6
125.	NCT04486781	A Phase II Trial of Pembrolizumab as Standard of Care + sEphB4-HSA in Chemotherapy Ineligible or Chemotherapy Refusing Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04486781	Nicht E6
126.	NCT04561362	Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 7-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04561362	Nicht E6
127.	NCT04601857	A Phase 2 Study Evaluating Futibatinib (TAS 120) Plus Pembrolizumab in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04601857	Nicht E6
128.	NCT04637594	Duration of Immune Checkpoint Therapy in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Randomized Phase 3 Non-Inferiority Trial (IMAGINE). ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04637594	Nicht E2
129.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660929	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
130.	NCT04700124	A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304). ClinicalTrials.gov. 4-21. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04700124	Nicht E1
131.	NCT04701918	A Multicenter, Single-Arm Open Label Phase II Trial of Cryoablation in Combination With Pembrolizumab or Avelumab in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04701918	Nicht E6
132.	NCT04848519	Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Propranolol Hydrochloride In Patients With Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04848519	Nicht E6
133.	NCT04856189	A Phase Ib/II Study of Selinexor Plus Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible or Cisplatin-Refractory Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04856189	Nicht E6
134.	NCT04879329	A Phase 2 Multi-Cohort, Open-Label, Multi-Center Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin (RC48-ADC) Alone or in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma That Expresses HER2. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04879329	Nicht E2
135.	NCT04902040	An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04902040	Nicht E2
136.	NCT04936230	Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Versus Immunotherapy and Radiation Therapy for Platinum Ineligible/Refractory Metastatic Urothelial Cancer (IMMORTAL). ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04936230	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
137.	NCT04977453	A Phase 1/2, Open-label, Dose-escalation, and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of GI-101 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors (Keynote B59). ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04977453	Nicht E6
138.	NCT04999202	An Open-label, Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of the Aryl Hydrocarbon Receptor Inhibitor (AhRi) BAY 2416964 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04999202	Nicht E6
139.	NCT05007106	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Co-formation of Vibostolimab (MK-7684) With Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05007106	Nicht E2
140.	NCT05069935	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05069935	Nicht E6
141.	NCT05072600	A Pilot Study of Pembrolizumab Monotherapy as Maintenance Therapy in MIBC Patients Who Received Bladder-Preserving Trimodally Therapy and Achieved CR. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05072600	Nicht E6
142.	NCT05077709	A Phase II Multi-Arm (Basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab, as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05077709	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
143.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-27. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05086692	Nicht E2
144.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05098132	Nicht E6
145.	NCT05180799	A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05180799	Nicht E6
146.	NCT05215574	A Phase 1 Dose Escalation/Dose Finding Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05215574	Nicht E6
147.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05229614	Nicht E6
148.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05234606	Nicht E6
149.	NCT05239624	Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab for Locally Advanced and/or Node Positive Urothelial Carcinoma Prior to Surgery (EV-ECLIPSE). ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05239624	Nicht E6
150.	NCT05269381	A Phase I/II Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05269381	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151.	NCT05290038	ARON-2 Study-Multicentric International Retrospective Study. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05290038	Nicht E6
152.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05311618	Nicht E6
153.	NCT05322187	Sequential PD-1/PD-L1 Inhibitor and LENvatinib in Transitional Liver Cell Tumors (TLCT) and Refractory Hepatoblastoma for Young Adolescent and Pediatric Participants After Chemotherapy : a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05322187	Nicht E6
154.	NCT05338580	A Multi-center, Open-label Phase II Clinical Trial of TJ271 Injection in Combination With Pembrolizumab in Chinese Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338580	Nicht E6
155.	NCT05406713	Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing. ClinicalTrials.gov. 7-13. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05406713	Nicht E6
156.	NCT05531123	A Prospective Phase II Study of Risk-stratification Based Bladder-sparing Modalities for Muscle-invasive Bladder Cancer After Chemotherapy Combined With PD-1 Antibody(Rebirth). ClinicalTrials.gov. 9-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05531123	Nicht E6
157.	NCT05535218	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Perioperative Pembrolizumab Plus Sacituzumab Govitecan for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Cannot Receive or Refuse Cisplatin-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05535218	Nicht E6
158.	NCT05562830	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Study of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab in Participants With PD-1/L1 Refractory Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04A. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05562830	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
159.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05585034	Nicht E6
160.	NCT05614739	An Open-Label, Multicenter Study of LOXO-435 (LY3866288) In Advanced Solid Tumor Malignancies With FGFR3 Alterations. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05614739	Nicht E6
161.	NCT05620134	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05620134	Nicht E2
162.	NCT05656235	Renal Retention in High Grade Upper Tract Urothelial Cancer: A Phase II Trial of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer (UTUC) Who Are Not Candidates for, or Refuse, Nephroureterectomy. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05656235	Nicht E6
163.	NCT05687721	A Phase II Trial With Copanlisib Plus Avelumab as a Maintenance Therapy for Metastatic Bladder Cancer After Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05687721	Nicht E6
164.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05714553	Nicht E6
165.	NCT05756569	Phase II Single-Arm Study of Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer of Variant Histology. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05756569	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166.	NCT05775471	Neoadjuvant Combination Pembrolizumab / Enfortumab Vedotin With Adjuvant Pembrolizumab Prior to and After Radical Nephroureterectomy for High-Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05775471	Nicht E6
167.	NCT05843448	Pilot Study of an IDO and PD-L1 Peptide Based Immune-Modulatory Therapeutic (IO102-IO103) in Combination With Pembrolizumab for BCG-Unresponsive or Intolerant, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05843448	Nicht E6
168.	NCT05845814	A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Investigational Agents Versus Pembrolizumab Plus EV, as First-Line Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04B. ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05845814	Nicht E3
169.	NCT05879653	A Phase 2, Open-label, Multi-institutional Study to Evaluate the Efficacy of Induction Therapy With MK-3475 and ASG-22CE Followed by Radiation Therapy With MK-3475 in Patients With MIBC Who Are Unfit for or Refuse Radical Cystectomy. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05879653	Nicht E6
170.	NCT05894447	A Phase 1 Trial of Naptumomab Estafenatox (NAP) in Combination With Pembrolizumab (Pembro) Preceded by Obinutuzumab (Obi) in Patients With Urothelial Cancers. ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05894447	Nicht E6
171.	NCT05911295	An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Disitamab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Subjects With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma That Expresses HER2 (IHC 1+ and Greater). ClinicalTrials.gov. 9-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05911295	Nicht E2
172.	NCT05923190	A Pilot Trial of Enfortumab Vedotin Schedule De-escalation in Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05923190	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
173.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06022757	Nicht E6
174.	NCT06041503	A Phase II Multicenter Study of Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Rare Genitourinary Tumors (E-VIRTUE). ClinicalTrials.gov. 7-11. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06041503	Nicht E6
175.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06047379	Nicht E6
176.	NCT06050954	GU-216: A Pilot Study of Circulating Tumor DNA Adaptive Risk Maintenance Approach for Bladder Cancer (CARMA). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06050954	Nicht E6
177.	NCT06138561	Management of Cisplatin-Ineligible Patients With Metastatic Bladder Cancer and The Role of Geriatric Assessments. ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06138561	Nicht E6
178.	NCT06204614	Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Primary Bladder Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06204614	Nicht E6
179.	NCT06225596	A Randomized Open-Label Phase 2/3 Study of BT8009 as Monotherapy or in Combination in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (Duravelo-2). ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06225596	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
180.	NCT06270706	A Phase 1a/1b Multicenter, Open-label Dose Escalation/Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of PLN-101095 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Adult Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors Who Have Disease Progression While on Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06270706	Nicht E2
181.	NCT06305767	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-comparator Controlled Clinical Study of Adjuvant V940 (mRNA-4157) Plus Pembrolizumab Versus Adjuvant Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma Post-radical Resection. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06305767	Nicht E2
182.	NCT06341478	Understanding Tumor and Immune Dynamics and Predicting Response to Various Perioperative Therapies in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06341478	Nicht E2
183.	NCT06356155	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-center Study of Neoadjuvant Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Cisplatin-eligible Upper Tract Urothelial Cancer (NEPTUNE). ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06356155	Nicht E2
184.	NCT06439836	Phase 1 Trial of CA-4948 in Combination With Pembrolizumab to Overcome Resistance to PD-1/PD-L1 Blockade in Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06439836	Nicht E6
185.	NCT06451497	Phase 1 Dose Escalation Trial of ZM008, an Anti-LLT1 Antibody, as Single Agent Followed by Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06451497	Nicht E6
186.	NCT06470282	Phase Ib/II Study of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Combined With Radiotherapy as a Bladder-Sparing Trimodality Therapy in Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06470282	Nicht E6

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	NCT06483334	A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-2870 Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Pembrolizumab, as Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04C. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06483334	Nicht E2
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
188.	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002009-40	Nicht E2
189.	2014-002206-20	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002206-20	Nicht E6
190.	2016-002831-14	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002831-14	Nicht E6
191.	2014-004026-17	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) and Pembrolizumab in Combination with Other Investigational Agents in Subjects with High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004026-17	Nicht E2
192.	2015-002055-10	PURE-01 – An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant pembrolizumab (MK-3475) before cystectomy for patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002055-10	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	2015-005731-41	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005731-41	Nicht E2
194.	2017-001292-23	A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined with Pembrolizumab in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001292-23	Nicht E6
195.	2016-002267-33	A parallel group phase I/II marker lesion study to assess the safety, tolerability and efficacy of intravenous or intravesical pembrolizumab in intermediate risk recurrent non-muscle invasive bladder cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002267-33	Nicht E2
196.	2017-000976-27	Biomarker discovery study to identify patients with advanced urothelial cancer benefitting from pembrolizumab treatment. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000976-27	Nicht E6
197.	2017-002932-18	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002932-18	Nicht E2
198.	2018-001167-23	A Phase II Open Label, Study of IMMU-132 in Metastatic Urothelial Cancer After Failure of Platinum-Based Regimen or Anti-PD-1/ PD-L1 Based Immunotherapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001167-23	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
199.	2018-001967-22	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants with High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) that is either Persistent or Recurrent Following BCG Induction or that is Naïve to BCG Treatment (KEYNOTE-676). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001967-22	Nicht E2
200.	2018-003752-21	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express PD-L1, and in Participants Ineligible for Any Platinum-containing Chemotherapy Regardless of PD-L1 Expression (LEAP-011). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003752-21	Nicht E2
201.	2018-003402-63	First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63	Nicht E2
202.	2018-003808-39	A Phase 3, Randomized Double Blind Study to Evaluate Peri-operative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-Eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-866). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003808-39	Nicht E2
203.	2018-003809-26	A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003809-26	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
204.	2019-004023-20	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) versus CRT Alone in Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (KEYNOTE-992). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004023-20	Nicht E2
205.	2020-003106-31	A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003106-31	Nicht E1
206.	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56	Nicht E2
207.	2020-004544-28	A Phase 1/2 Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Study of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab in Participants with PD-1/L1 Refractory Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04A. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004544-28	Nicht E6
208.	2022-001371-14	A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Investigational Agents Versus Pembrolizumab Plus EV, as First-Line Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04B. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001371-14	Nicht E3
209.	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
210.	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14	Nicht E2
211.	2016-001263-37	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001263-37	Nicht E2
212.	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20	Nicht E2
213.	2016-004289-25	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004289-25	Nicht E2
214.	2016-004678-16	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epcadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004678-16	Nicht E2
215.	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000300-26	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
216.	2017-000579-10	An open label, single-arm, phase 2 study of pembrolizumab and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with metastatic urothelial carcinoma after chemotherapy failure; the PEANUT study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000579-10	Nicht E6
217.	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After, or are Refractory to Standard Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001319-36	Nicht E2
218.	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001741-27	Nicht E2
219.	2017-002310-31	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epcadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEYNOTE-698/ECHO-303). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002310-31	Nicht E2
220.	2017-002311-34	A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epcadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002311-34	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
221.	2017-002474-39	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 in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002474-39	Nicht E2
222.	2018-001527-39	A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001527-39	Nicht E3
223.	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003352-20	Nicht E2
224.	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37	Nicht E2
225.	2019-000721-50	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000721-50	Nicht E2
226.	2019-003296-19	A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003296-19	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	2019-003317-33	A first-in-human, open-label, dose escalation followed by dose expansion phase I/IIa trial to evaluate the safety, preliminary efficacy and pharmacokinetics of intratumoral CyPep-1 monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003317-33	Nicht E2
228.	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTON Study). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31	Nicht E2
229.	2019-004046-16	A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004046-16	Nicht E2
230.	2019-004706-10	A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10	Nicht E2
231.	2019-004782-40	An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant PEMbrolizumab before radical PROstatectomy (PEM-PRO) in high-risk prostate cancer patients. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004782-40	Nicht E6
232.	2020-002366-13	Combination of pembrolizumab and cabozantinib in patients with advanced sarcomas. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002366-13	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
233.	2020-003680-25	Immune checkpoint inhibitors and Carbon iON radiotherapy In solid Cancers with stable disease (ICONIC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003680-25	Nicht E6
234.	2020-004876-16	SURE-02_An open label, single-arm, phase 2 study of perioperative pembrolizumab plus sacituzumab govitecan for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004876-16	Nicht E6
235.	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40	Nicht E2
236.	2021-000615-23	Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23	Nicht E2
237.	2021-001291-42	Radiotherapy in combination with pembrolizumab in patients with PSA persistence or biochemical recurrence after radical prostatectomy due to prostate cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001291-42	Nicht E6
238.	2021-003026-69	A Phase II Multi-Arm (basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination with Pembrolizumab, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN), or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (mUBC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003026-69	Nicht E2
239.	2021-005731-23	Pembrolizumab for locally advanced, irresectable, non-metastatic dMMR colorectal cancers. The PUMA study.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005731-23	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
240.	2022-003662-21	Clinical and Immunologic Activity of Nemvaleukin Alfa With a Less Frequent IV Dosing Schedule as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and Impact on Tumor Microenvironment in Solid Tumor Patients (ARTISTRY-3). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21	Nicht E2
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
241.	NCT02043665	A Phase 1, Dose-finding and Signal-seeking Study of the Safety & Efficacy of Intravenous CAVATAK® Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Late Stage Solid Tumours (VLA-009 STORM / KEYNOTE-200). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665	Nicht E6
242.	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Subjects With Selected Cancers (ECHO-202/KEYNOTE-037). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E6
243.	EUCTR2014-002009-40-BE	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer - MK-3475 vs. paclitaxel, Docetaxel or vinflunine in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002009-40-BE	Nicht E2
244.	NCT02324582	Phase I Study of MK-3475 in Combination With BCG for Patients With High Risk Superficial Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324582	Nicht E6
245.	EUCTR2014-002206-20-ES	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer - A Phase II Trial of MK-3475 in Subjects with Bladder Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002206-20-ES	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
246.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E6
247.	NCT02351739	Randomized Phase 2 Trial of ACP-196 and Pembrolizumab Immunotherapy Dual CHECKpoint Inhibition In Platinum Resistant Metastatic Urothelial Carcinoma (RAPID CHECK Study). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739	Nicht E2
248.	NCT02365766	Phase Ib/II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab With Gemcitabine-Cisplatin (Cisplatin-Eligible) or Gemcitabine (Cisplatin-Ineligible) in Subjects With T2-4aN0M0 Urothelial Cancer: HCRN GU14-188. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365766	Nicht E6
249.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	Nicht E6
250.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E6
251.	NCT02437370	Feasibility Trial of MK3475 + Docetaxel or Gemcitabine in Platinum Pre-treated Urothelial Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437370	Nicht E6
252.	NCT02500121	A Randomized, Double-blinded, Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial Cancer: Hoosier Cancer Research Network GU14-182. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500121	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
253.	NCT02560636	Phase I Study of Hypofractionated Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) in the Treatment of Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560636	Nicht E6
254.	NCT02581982	Single-Arm Phase II Combination Study of Low-Dose Paclitaxel With Pembrolizumab in Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581982	Nicht E6
255.	NCT02599324	A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	Nicht E6
256.	NCT02619253	A Phase I/Ib, Open Label, Dose Finding Study to Evaluate Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Vorinostat in Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253	Nicht E6
257.	NCT02621151	A Phase II Trial of MK3475 in Combination With Gemcitabine and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy as Bladder Sparing Treatment for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621151	Nicht E6
258.	NCT02625961	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) and Pembrolizumab in Combination With Other Investigational Agents in Subjects With High Risk Non-muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625961	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
259.	EUCTR2014-004026-17-SE	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) and Pembrolizumab in Combination with Other Investigational Agents in Subjects with High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy - Pembrolizumab (MK-3475) in high risk NMIBC patients unresponsive to BCG. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004026-17-SE	Nicht E2
260.	NCT02646748	A Platform Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Pembrolizumab + INCB Combinations in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E6
261.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E6
262.	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662062	Nicht E6
263.	NCT02690558	Phase II Single Arm Study of Gemcitabine and Cisplatin Plus Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Prior to Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690558	Nicht E6
264.	NCT02717156	A Phase II Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD1 Antibody Pembrolizumab (MK-3475) for Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717156	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
265.	NCT02736266	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab (MK-3475) Before Cystectomy for Patients With Muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736266	Nicht E6
266.	NCT02808143	A Phase 1 Dose-Escalation Study of Intravesical MK-3475 and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Subjects With High Risk and BCG-Refractory Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808143	Nicht E6
267.	NCT02826564	Phase I Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02826564	Nicht E2
268.	NCT02853305	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab With or Without Platinum-Based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853305	Nicht E2
269.	NCT02880345	RADVAX™: A Pilot Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02880345	Nicht E6
270.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
271.	NCT02925533	A Phase 1B Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Locally Advanced or Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925533	Nicht E6
272.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989	Nicht E6
273.	NCT03115801	A Phase II Randomized Controlled Trial of Programmed Death -1/Programmed Death Ligand-1(PD-1/PDL-1) Axis Blockade Versus PD-1/PDL-1 Axis Blockade Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary (Renal/Urothelial) Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801	Nicht E2
274.	NCT03123055	A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123055	Nicht E6
275.	EUCTR2016-002267-33-GB	A parallel group phase I/II marker lesion study to assess the safety, tolerability and efficacy of intravenous or intravesical pembrolizumab in intermediate risk recurrent non-muscle invasive bladder cancer - PemBla. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002267-33-GB	Nicht E2
276.	NCT03212651	A Phase II Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212651	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
277.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E6
278.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E6
279.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E6
280.	NCT03240016	ABLE: Phase II, Single Arm, Two-stage Study of Abraxane With Anti-PD1/PDL1 in Patients With Advanced Urothelial Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03240016	Nicht E6
281.	NCT03244384	Phase III Randomized Adjuvant Study of Pembrolizumab in muSclE invaSive and locAlly aDvanced urOthelial caRcinoma (AMBASSADOR) Versus Observation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03244384	Nicht E2
282.	EUCTR2017-000976-27-NL	Biomarker discovery study to identify patients with advanced urothelial cancer benefitting from pembrolizumab treatment - RESPONDER. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000976-27-NL	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
283.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht E6
284.	NCT03287050	FAST: Feasibility Trial of Anti-PD(L)1 and SBRT in the Treatment of Advanced, Platinum-Refractory Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287050	Nicht E6
285.	NCT03288545	A Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) as Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Urothelial Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288545	Nicht E3
286.	NCT03311334	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334	Nicht E6
287.	NCT03319745	A Window of Opportunity Phase II Study of Pembrolizumab in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319745	Nicht E6
288.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E6
289.	NCT03345134	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With BCG After Endoscopic Ablation for Patients With High Risk Superficial Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma Unfit or Unwilling to be Treated With Nephroureterectomy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345134	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
290.	NCT03361865	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) or Placebo in Participants With Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361865	Nicht E2
291.	NCT03374488	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epcadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients Who Have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEYNOTE-698/ECHO-303). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374488	Nicht E2
292.	NCT03407976	A Phase I/II Open Label Study of the Safety and Efficacy of Apatinib Administered to Patients With Advanced Malignancies to Improve Sensitivity to Pembrolizumab in the Second- or Later-line Setting (APPEASE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407976	Nicht E6
293.	NCT03419130	A Phase II Study of Radiation Therapy and Pembrolizumab in Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer That Are Ineligible or Refusing Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419130	Nicht E2
294.	NCT03435952	A Phase Ib Investigation of Pembrolizumab in Combination With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT in Patients With Treatment-Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435952	Nicht E6
295.	NCT03454451	A PHASE 1/1b MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE HUMANIZED ANTI-CD73 ANTIBODY, CPI-006, AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION WITH CIFORADENANT, WITH PEMBROLIZUMAB, AND WITH CIFORADENANT PLUS PEMBROLIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ADVANCED CANCERS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
296.	NCT03464734	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Pembrolizumab and Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma After Chemotherapy Failure; the PEANUT Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464734	Nicht E6
297.	NCT03486197	Phase II Trial of Neutron Radiotherapy With Concurrent Checkpoint Inhibitor Immunotherapy (Pembrolizumab) in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03486197	Nicht E6
298.	NCT03504163	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) as First-Line Treatment for High-Risk T1 Non-Muscle- Invasive Bladder Cancer (NMIBC) and High- Grade Non-Muscle- Invasive Upper Tract Urothelial Cell Carcinoma (NMI-UTUCC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504163	Nicht E6
299.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E2
300.	NCT03534804	Cabozantinib Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Carcinoma (PemCab). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534804	Nicht E6
301.	NCT03547973	A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Unresectable Locally Advanced/Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547973	Nicht E6
302.	NCT03582475	Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum-Based Chemotherapy in Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium and Prostate. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03582475	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
303.	NCT03589339	A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339	Nicht E6
304.	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E6
305.	NCT03606174	A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03606174	Nicht E6
306.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E6
307.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht E6
308.	NCT03637803	A Phase I/II Open Label, Safety And Preliminary Efficacy Study of MRx0518 In Combination With Pembrolizumab In Patients With Advanced Malignancies Who Have Progressed On PD-1/PD-L1 Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E6
309.	NCT03693014	A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
310.	NCT03711032	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) That is Either Persistent or Recurrent Following BCG Induction or That is Naïve to BCG Treatment (KEYNOTE-676). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03711032	Nicht E2
311.	EUCTR2018-001967-22-NO	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants with High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) that is either Persistent or Recurrent Following BCG Induction or that is Naïve to BCG Treatment (KEYNOTE-676) - A Phase 3 trial of BCG with or without pembrolizumab (MK-3475) for HR NMIBC (KEYNOTE-676). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001967-22-NO	Nicht E2
312.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht E6
313.	NCT03832673	PECULIAR: An Open Label, Monocenter, Single-arm, Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab and Epcadostat, Preceding Radical Cystectomy, for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03832673	Nicht E6
314.	NCT03836352	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Study of an Immunotherapeutic Treatment, DPX-Survivac in Combination With Low Dose Cyclophosphamide and Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced and Recurrent Solid Tumours.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836352	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
315.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E6
316.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E6
317.	NCT03854474	A Pilot Study of Tazemetostat and Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03854474	Nicht E6
318.	NCT03872947	A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E6
319.	NCT03898180	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express PD-L1, and in Participants Ineligible for Any Platinum-containing Chemotherapy Regardless of PD-L1 Expression (LEAP-011). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03898180	Nicht E2
320.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03917381	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
321.	EUCTR2018-003402-63-CZ	First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003402-63-CZ	Nicht E2
322.	EUCTR2018-003808-39-SE	A Phase 3, Randomized Double Blind Study to Evaluate Peri-operative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-Eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-866). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003808-39-SE	Nicht E2
323.	EUCTR2018-003809-26-SE	A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003809-26-SE	Nicht E3
324.	NCT03935347	Phase 2 Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) With Pembrolizumab, in Subjects Who Have Failed Cisplatin-Based Chemotherapy With Locally Advanced (Unresectable) or Metastatic Transitional Cell Cancer (TCC) of the Urothelium. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935347	Nicht E6
325.	NCT03978624	Window of Opportunity Platform Study to Define Immunogenomic Changes With Pembrolizumab Alone and in Rational Combinations in Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03978624	Nicht E2
326.	NCT04003610	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003610	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
327.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht E6
328.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859	Nicht E6
329.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht E2
330.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E6
331.	NCT04164082	Phase II Trial of Intravesical Gemcitabine and MK-3475 (Pembrolizumab) in the Treatment of Patients With BCG-Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164082	Nicht E6
332.	NCT04179110	A Phase II Trial of Pembrolizumab and Ramucirumab in Patients With Progressive Transitional Cell Carcinoma After Treatment With an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179110	Nicht E6
333.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial ThermoTherapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
334.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	Nicht E6
335.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E6
336.	NCT04241185	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) Versus CRT Alone in Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (KEYNOTE-992). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04241185	Nicht E2
337.	EUCTR2019-004023-20-ES	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) versus CRT Alone in Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (KEYNOTE-992). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004023-20-ES	Nicht E2
338.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E6
339.	NCT04322643	A Phase II Study of Intermittent Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322643	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
340.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	Nicht E6
341.	NCT04383743	Pembrolizumab and aMVAC Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy in Non-Urothelial Histology Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pilot Trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383743	Nicht E6
342.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938	Nicht E6
343.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04389632	Nicht E6
344.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht E6
345.	NCT04452214	An Open-label, Safety and Tolerability Phase 1b Trial of CAN04, a Fully Humanized Anti-IL1RAP Monoclonal Antibody, and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452214	Nicht E6
346.	NCT04486781	A Phase II Trial of Pembrolizumab as Standard of Care + sEphB4-HSA in Chemotherapy Ineligible or Chemotherapy Refusing Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486781	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
347.	NCT04561362	Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04561362	Nicht E6
348.	NCT04601857	A Phase 2 Study Evaluating Futibatinib (TAS 120) Plus Pembrolizumab in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04601857	Nicht E6
349.	NCT04637594	Duration of Immune Checkpoint Therapy in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Randomized Phase 3 Non-Inferiority Trial (IMAGINE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637594	Nicht E2
350.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929	Nicht E6
351.	NCT04700124	A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700124	Nicht E1
352.	EUCTR2020-003106-31-DE	A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304) - Perioperative EV + Pembrolizumab vs Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible MIBC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003106-31-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
353.	NCT04701918	A Multicenter, Single-Arm Open Label Phase II Trial of Cryoablation in Combination With Pembrolizumab or Avelumab in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701918	Nicht E6
354.	NCT04848519	Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Propranolol Hydrochloride In Patients With Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04848519	Nicht E6
355.	NCT04856189	A Phase Ib/II Study of Selinexor Plus Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible or Cisplatin-Refractory Patients With Advanced Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856189	Nicht E6
356.	NCT04879329	A Phase 2 Multi-Cohort, Open-Label, Multi-Center Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin (RC48-ADC) Alone or in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally-Advanced Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma That Expresses HER2. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879329	Nicht E2
357.	NCT04902040	An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040	Nicht E2
358.	NCT04936230	Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Versus Immunotherapy and Radiation Therapy for Platinum Ineligible/Refractory Metastatic Urothelial Cancer (IMMORTAL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04936230	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
359.	NCT04977453	A Phase 1/2, Open-label, Dose-escalation, and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of GI-101 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors (Keynote B59). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453	Nicht E6
360.	NCT05072600	A Pilot Study of Pembrolizumab Monotherapy as Maintenance Therapy in MIBC Patients Who Received Bladder-Preserving Trimodally Therapy and Achieved CR. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05072600	Nicht E6
361.	NCT05077709	A Phase II Multi-Arm (Basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab, as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077709	Nicht E6
362.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692	Nicht E2
363.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132	Nicht E6
364.	NCT05180799	A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05180799	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
365.	NCT05215574	A Phase 1 Dose Escalation/Dose Finding Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E6
366.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614	Nicht E6
367.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606	Nicht E6
368.	NCT05239624	Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab for Locally Advanced and/or Node Positive Urothelial Carcinoma Prior to Surgery (EV-ECLIPSE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05239624	Nicht E6
369.	NCT05269381	A Phase I/II Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05269381	Nicht E6
370.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618	Nicht E6
371.	NCT05338580	A Multi-center, Open-label Phase II Clinical Trial of TJ271 Injection in Combination With Pembrolizumab in Chinese Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338580	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
372.	NCT05406713	Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer With Selective Bladder Sparing. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05406713	Nicht E6
373.	NCT05535218	An Open Label, Single-arm, Phase 2 Study of Perioperative Pembrolizumab Plus Sacituzumab Govitecan for Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Cannot Receive or Refuse Cisplatin-based Chemotherapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05535218	Nicht E6
374.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05585034	Nicht E6
375.	NCT05614739	An Open-Label, Multicenter Study of LOXO-435 (LY3866288) In Advanced Solid Tumor Malignancies With FGFR3 Alterations. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05614739	Nicht E6
376.	NCT05620134	A Phase 1/2, Multicenter, Open Label, Dose Escalation & Dose Expansion Study of JK08, an IL-15 Antibody Fusion Protein Targeting CTLA-4, Monotherapy or in Combination in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05620134	Nicht E2
377.	NCT05656235	Renal Retention in High Grade Upper Tract Urothelial Cancer: A Phase II Trial of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer (UTUC) Who Are Not Candidates for, or Refuse, Nephroureterectomy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05656235	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
378.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553	Nicht E6
379.	NCT05756569	Phase II Single-Arm Study of Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer of Variant Histology. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05756569	Nicht E6
380.	NCT05775471	Neoadjuvant Combination Pembrolizumab / Enfortumab Vedotin With Adjuvant Pembrolizumab Prior to and After Radical Nephroureterectomy for High-Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05775471	Nicht E6
381.	NCT05843448	Pilot Study of an IDO and PD-L1 Peptide Based Immune-Modulatory Therapeutic (IO102-IO103) in Combination With Pembrolizumab for BCG-Unresponsive or Intolerant, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05843448	Nicht E6
382.	EUCTR2022-001371-14-ES	A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Investigational Agents Versus Pembrolizumab Plus EV, as First-Line Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04B. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001371-14-ES	Nicht E3
383.	EUCTR2022-001371-14-NL	A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Investigational Agents Versus Pembrolizumab Plus EV, as First-Line Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04B. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-001371-14-NL	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
384.	NCT05879653	A Phase 2, Open-label, Multi-institutional Study to Evaluate the Efficacy of Induction Therapy With MK-3475 and ASG-22CE Followed by Radiation Therapy With MK-3475 in Patients With MIBC Who Are Unfit for or Refuse Radical Cystectomy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05879653	Nicht E6
385.	NCT05894447	A Phase 1 Trial of Naptumomab Estafenatox (NAP) in Combination With Pembrolizumab (Pembro) Preceded by Obinutuzumab (Obi) in Patients With Urothelial Cancers. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894447	Nicht E6
386.	NCT05911295	An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Disitamab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Subjects With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma That Expresses HER2 (IHC 1+ and Greater). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05911295	Nicht E2
387.	NCT05923190	A Pilot Trial of Enfortumab Vedotin Schedule De-escalation in Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05923190	Nicht E6
388.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06022757	Nicht E6
389.	NCT06041503	A Phase II Multicenter Study of Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Rare Genitourinary Tumors (E-VIRTUE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06041503	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
390.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379	Nicht E6
391.	NCT06050954	GU-216: A Pilot Study of Circulating Tumor DNA Adaptive Risk Maintenance Approach for Bladder Cancer (CARMA). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06050954	Nicht E6
392.	NCT06204614	Pilot Study of an Implantable Microdevice for in Situ Evaluation of Drug Response in Primary Bladder Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06204614	Nicht E6
393.	NCT06225596	A Randomized Open-Label Phase 2/3 Study of BT8009 as Monotherapy or in Combination in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (Duravelo-2). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06225596	Nicht E2
394.	NCT06305767	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-comparator Controlled Clinical Study of Adjuvant V940 (mRNA-4157) Plus Pembrolizumab Versus Adjuvant Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma Post-radical Resection. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06305767	Nicht E2
395.	NCT06356155	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-center Study of Neoadjuvant Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Cisplatin-eligible Upper Tract Urothelial Cancer (NEPTUNE). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06356155	Nicht E2
396.	NCT06439836	Phase 1 Trial of CA-4948 in Combination With Pembrolizumab to Overcome Resistance to PD-1/PD-L1 Blockade in Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06439836	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
397.	EUCTR2016-001263-37-BE	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001263-37-BE	Nicht E2
398.	EUCTR2017-000300-26-ES	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E2
399.	EUCTR2017-002310-31-DE	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epacadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEYNOTE-698/ECHO-303) - Phase 3 Study of Pembrolizumab with/without Epacadostat in second line Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002310-31-DE	Nicht E2
400.	EUCTR2017-002311-34-BE	A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307) - Phase 3 Study of Pembro with/without Epacadostat in 1L Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002311-34-BE	Nicht E2
401.	EUCTR2017-002311-34-ES	A Phase 3 Randomized, Double-Blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epacadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-672/ECHO-307) - Phase 3 Study of Pembro with/without Epacadostat in 1L Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002311-34-ES	Nicht E2
402.	EUCTR2018-001527-39-FR	A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001527-39-FR	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
403.	EUCTR2018-003352-20-FR	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) - IMBRELLA B. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR	Nicht E2
404.	EUCTR2019-000721-50-ES	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000721-50-ES	Nicht E2
405.	EUCTR2019-004046-16-GB	A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers - Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E2
406.	EUCTR2019-004782-40-IT	An open label, single-arm, phase 2 study of neoadjuvant PEMbrolizumab before radical PROstatectomy (PEM-PRO) in high-risk prostate cancer patients - PEM-PRO. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004782-40-IT	Nicht E6
407.	EUCTR2020-004876-16-IT	SURE-02_An open label, single-arm, phase 2 study of perioperative pembrolizumab plus sacituzumab govitecan for patients with muscle-invasive bladder cancer who cannot receive or refuse cisplatin-based chemotherapy - SURE-02. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004876-16-IT	Nicht E6
408.	EUCTR2021-000615-23-FR	Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO - MOIO. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000615-23-FR	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
409.	CTRI/2018/07/014718	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014718	Nicht E2
410.	ChiCTR2400082842	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082842	Nicht E6
411.	JPRN-UMIN000032805	Randomized study as second-line chemotherapy in mUC patients between gemcitabine and docetaxel regimen and pembrolizumab. - Randomized study as second-line chemotherapy in mUC patients.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032805	Nicht E2
412.	JPRN-jRCT2031200390	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) That is Either Persistent or Recurrent Following BCG Induction or That is Naive to BCG Treatment (KEYNOTE-676). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200390	Nicht E2
413.	JPRN-jRCT2031220686	A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy with Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy with Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Participants who are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin with Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220686	Nicht E3
414.	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor - IMAGENE-01. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
415.	JPRN-jRCT2080223181	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) and Pembrolizumab in Combination with Other Investigational Agents in Subjects with High-risk Non-muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223181	Nicht E6
416.	JPRN-jRCT2080223768	Phase I/II Clinical Study of TAS0313 in Patients with Solid Tumor. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223768	Nicht E6
417.	JPRN-jRCT2080224732	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma in Cisplatin-ineligible Participants Whose Tumors Express PD-L1, and in Participants Ineligible for Any Platinum-containing Chemotherapy Regardless of PD-L1 Expression (LEAP-011). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224732	Nicht E2
418.	JPRN-jRCT2080225018	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib Plus Pembrolizumab Versus Pemigatinib Alone Versus Standard of Care as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma in Cisplatin-Ineligible Participants Whose Tumors Express FGFR3 Mutation or Rearrangement (FIGHT-205). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225018	Nicht E2
419.	JPRN-jRCTs031220689	A prospective study to investigate the effect of CBM558 combined with pembrolizumab on gut microbiota and prognosis in patients with advanced urothelial carcinoma.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220689	Nicht E2
420.	NCT02501096	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
421.	NCT03085914	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht E2
422.	NL-OMON45288	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma - MK-3475-361. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45288	Nicht E2
423.	NL-OMON52069	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Co-formation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors - MK7684A-005 / KEYVIBE-005. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52069	Nicht E2
424.	NL-OMON53800	A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Investigational Agents Versus Pembrolizumab Plus EV, as First-Line Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04B - MK3475-04B. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53800	Nicht E3
425.	PER-042-23	An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Disitamab Vedotin in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma that Expresses HER2 (IHC 1+ and Greater). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 09.07.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-042-23	Nicht E2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-161 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 4-161 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE A39

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber dem Therapiestandard Gemcitabin plus platinbasierte Chemotherapie bei Patient:innen mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Primäres Ziel war der Vergleich des PFS und OS zwischen diesen Armen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie KEYNOTE A39 ist eine globale, offene, 2-armige, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Untersuchung der Kombination Enfortumab Vedotin mit Pembrolizumab im Vergleich zur Standard-Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin + Gemcitabin) bei Patient:innen mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Insgesamt sollten 860 Patient:innen im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme randomisiert werden. Die Randomisierung wurde nach der Eignung für Cisplatin (geeignet oder ungeeignet), der PD-L1-Expression (hoch oder niedrig) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden) stratifiziert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Da Avelumab als Erhaltungstherapie im Verlauf der Rekrutierungsphase sukzessive zugelassen wurde, wurde in Protokoll Amendment 04 (11. November 2021) klargestellt, dass die Erhaltungstherapie nach Abschluss der randomisierten Behandlung im Chemotherapie ± Avelumab-Arm eingesetzt werden kann, wenn es lokal verfügbar ist und der Patient/die Patientin vom Prüfarzt/von der Prüfarztin als geeignet erachtet wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patient:innen mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom wurden in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patient:innen müssen ein histologisch dokumentiertes, nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom (d. h. Krebs der Blase, des Nierenbeckens, des Harnleiters oder der Harnröhre) haben. Patient:innen mit squamöser oder sarkomatoider Differenzierung oder gemischten Zelltypen waren teilnahmeberechtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Patient:innen müssen nach Beurteilung durch den Prüfarzte/die Prüfarztin eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen mit vorheriger definitiver Strahlentherapie müssen eine nach RECIST v1.1 messbare Erkrankung haben, die außerhalb des Bestrahlungsfeldes liegt oder die eine eindeutige Progression seit Abschluss der Strahlentherapie aufweist • Patient:innen dürfen keine vorherige systemische Therapie für fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom erhalten haben, mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und deren Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Therapie auftrat, sind zugelassen. ○ Patient:innen, die nach einer Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie erhielten und deren Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Therapie auftrat, sind zugelassen. • Patient:innen müssen für eine Cisplatin- oder Carboplatin-basierte Chemotherapie geeignet sein. Patient:innen wurden als Cisplatin-ungeeignet eingestuft und erhielten Carboplatin, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 mL/min aber ≥ 30 mL/min (berechnet bzw. gemessen mit der Cockcroft-Gault Formel, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) oder 24-Stunden-Urin). Patient:innen mit einer GFR ≥ 50 mL/min, die kein weiteres Kriterium für die Untauglichkeit für Cisplatin erfüllten, konnten basierend auf der klinischen Beurteilung durch den Prüfarzt/die Prüfarztin als geeignet für Cisplatin eingestuft werden. ○ ECOG- oder WHO-Leistungsstatus 2 ○ NCI CTCAE Grad ≥ 2 audiometrischer Hörverlust ○ Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III • Archiviertes Tumorgewebe mit muskelinvasivem Urothelkarzinom oder eine Biopsie eines metastasierenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Urothelkarzinoms muss vor der Randomisierung für die PD-L1-Untersuchung bereitgestellt werden. Wenn keine adäquate archivierte Tumorprobe verfügbar oder auswertbar war, konnte eine neue Biopsie durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patient:innen mussten einen ECOG-Leistungsstatus von 0, 1 oder 2 haben. Patient:innen mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 mussten die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin \geq 10 g/dL ○ GFR \geq 50 mL/min ○ Keine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen, die zuvor Enfortumab Vedotin oder andere MMAE-basierte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate erhalten haben • Patient:innen, die zuvor eine Behandlung mit einem PD-(L)1-Inhibitor für eine bösartige Erkrankung erhalten haben, einschließlich Urothelkarzinome in einem früheren Stadium, definiert als PD-1-Inhibitor oder PD-L1-Inhibitor. • Patient:innen, die zuvor eine Behandlung mit einem Wirkstoff erhalten haben, der gegen einen anderen stimulierenden oder ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist. • Patient:innen, die eine onkologische Therapie mit Chemotherapie, Biologika oder Prüfpräparaten erhalten haben, die nicht durch die obigen Ausschlusskriterien verboten ist und die aber nicht 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung abgeschlossen wurde. • Patient:innen mit unkontrolliertem Diabetes • Patient:innen mit einer geschätzten Lebenserwartung < 12 Wochen • Patient:innen mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie Grad 2 oder höher • Patient:innen mit aktiven ZNS-Metastasen • Patient:innen mit anhaltender klinisch signifikanter Toxizität im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung (einschließlich Strahlentherapie oder Operation), die nicht auf \leq Grad 1 abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt ist. • Patient:innen mit Erkrankungen, die hohe Dosen von Steroiden (> 10 mg/Tag Prednison

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder ein entsprechendes Äquivalent) oder andere immunsuppressive Medikamente erfordern, wurden ausgeschlossen. Inhalative oder topische Steroide waren erlaubt, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorlag. Physiologische Ersatzdosen von Kortikosteroiden waren bei Personen mit Nebenniereninsuffizienz erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit einer Vorgeschichte einer anderen invasiven bösartigen Erkrankung innerhalb von 3 Jahren vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Anzeichen einer Resterkrankung von einer zuvor diagnostizierten Malignität. Patient:innen mit nicht-melanozytärer Hautkrebs oder Carcinoma in situ jeglicher Art (wenn eine vollständige Resektion durchgeführt wurde), waren zugelassen. Prostatakrebs in der Vorgeschichte (T2NXMX oder niedriger mit Gleason-Score \leq 7) der mindestens 1 Jahr vor Aufnahme in die Studie mit definitiver Absicht (chirurgisch oder mit Strahlentherapie) behandelt wurde, war akzeptabel, vorausgesetzt, dass der Patient als prostatakrebsfrei angesehen wurde und die folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die sich einer radikalen Prostataektomie unterzogen haben, müssen einen nicht nachweisbaren PSA seit $>$ 1 Jahr und beim Screening haben. ○ Patienten, die bestrahlt wurden, müssen eine PSA-Verdopplungszeit von $>$ 1 Jahr (basierend auf mindestens 3 Werten, die im Abstand von $>$ 1 Monat bestimmt wurden) und einen Gesamt-PSA-Wert, der nicht die Phoenix-Kriterien für ein biochemisches Wiederauftreten (d. h. $<$ 2,0 ng/mL über Nadir) erfüllt, aufweisen. <p>Patienten mit unbehandeltem Niedrigrisiko-Prostatakrebs (Gleason-Score \leq 6) unter aktiver Beobachtung mit einer PSA-Verdopplungszeit von $>$ 1 Jahr (basierend auf mindestens 3 Werten, die im Abstand von $>$ 1 Monat bestimmt wurden) waren ebenfalls teilnahmeberechtigt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Ab März 2020 (Datum der ersten unterzeichneten informierten Einwilligung) gaben 1.297 Patient:innen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit zuvor unbehandelten lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eine informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie ab, und 886 Patient:innen wurden in Arm A und Arm B randomisiert. Es nahmen über 180 Studienzentren in den Vereinigten Staaten, Kanada, den Niederlanden, Belgien, Frankreich, Spanien, Ungarn, Italien, Schweiz, der Tschechischen Republik, im Vereinigten Königreich, in Dänemark, Polen, Deutschland, Argentinien, Australien, Singapur, Thailand, Russland, Japan, Südkorea, China, Taiwan, Türkei und Israel teil, die jeweils mindestens eine/n Patient:in in einen der Studienarme aufnahmen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfortumab Vedotin: 1,25 mg/kg. Wird als i.v.-Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und Tag 8 jedes 3-Wochen-Zyklus verabreicht. • Pembrolizumab: 200 mg. Wird als i.v.-Infusion über 30 Minuten an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus verabreicht (30 Minuten nach der Gabe von Enfortumab Vedotin). <p><u>Arm B (Patient:innen erhielten Cisplatin oder Carboplatin):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin: 1000 mg/m². Wird als i.v.-Infusion an Tag 1 und Tag 8 jedes 3-Wochen-Zyklus verabreicht. • Cisplatin: 70 mg/m². Wird an Tag 1 (oder Tag 2, wenn von institutionellen Standards gefordert) jedes 3-Wochen-Zyklus über 1 Stunde oder gemäß lokaler Zulassung oder institutioneller Standards als i.v.-Infusion verabreicht. • Carboplatin: AUC 4,5 (eine Startdosis von AUC 5 gemäß lokalen Richtlinien war zulässig). Wird an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus über 1 Stunde oder gemäß lokaler Zulassung oder institutioneller Standards als i.v.-Infusion verabreicht.
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.	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS nach BICR • OS <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach BICR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Schmerzprogression aus Sicht der Patient:innen • Durchschnittliche Veränderung des stärksten Schmerzes vom Ausgangswert aus Sicht der Patient:innen in Woche 26 • PFS nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin • ORR nach Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin • Ansprechdauer nach BICR/Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin • Krankheitskontrollrate nach BICR/Beurteilung des Prüfarztes/der Prüfarztin • Mittlere Werte und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, VAS und HRU • Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang der Studie wurde so festgelegt, dass für jeden der primären Endpunkte eine Power von mindestens 90 %, bei einem ursprünglich zugewiesenen Alpha von 0,005 (2-seitig) für PFS und 0,045 (2-seitig) für OS, erreicht werden konnte. Für OS waren 489 Ereignisse erforderlich, um mit einer Power von 93 % eine HR von 0,73 unter Verwendung eines Log-Rank-Tests bei einem Alpha-Niveau von 0,045 (2-seitig), unter Berücksichtigung von 1 Zwischenanalyse bei etwa 72,8 % der angestrebten Anzahl von Ereignissen, zu erreichen. Für PFS waren 526 Ereignisse erforderlich, um eine 90-prozentige Power zum Nachweis einer HR von 0,7 bei einem Alpha-Niveau von 0,005 (2-seitig) zu erreichen. Unter den oben genannten Annahmen sollten etwa 860 Patient:innen im Verhältnis 1:1 in Arm A oder Arm B randomisiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Kriterien für einen Abbruch der Studienbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreitende Erkrankung (BICR-bestätigt oder klinische Progression) • Bestätigter Krankheitsfortschritt per irRECIST durch Beurteilung durch den Prüfarzt/die Prüfarztin bei Patient:innen im EV + Pembro Arm, die über die vom BICR bestätigte Krankheitsprogression hinaus behandelt wurden • UE • Schwangerschaft • Prüfarzentscheidung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie • Entscheidung des Patienten/der Patientin, kein UE • Abbruch der Studie durch den Sponsor • Abschluss der Studienbehandlung • Andere, kein UE <p>Patient:innen, deren Studienbehandlung abgebrochen wurde, verblieben in der Studie für die Nachverfolgung, es sei denn, die Patient:innen zogen ihre Einwilligung zurück</p> <p>Kriterien für einen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten/die Patientin • Abbruch der Studie durch den Sponsor • Verlust bei der Nachverfolgung • Tod <p>Zwischenanalysen:</p> <p>Für den primären Endpunkt PFS waren keine Zwischenanalysen geplant. Eine Zwischenanalyse zur Überlegenheit wurde für den primären Endpunkt OS zum Zeitpunkt der abschließenden PFS-Analyse durchgeführt. Für die OS-Analyse wurde die LandeMets-Ausgabenfunktion mit O'Brien-Fleming Grenzen verwendet, um die Wirksamkeitsgrenzen auf der Grundlage der tatsächlichen Anzahl der beobachteten Ereignisse zu berechnen. Wenn der Behandlungsunterschied für OS bei der Zwischenanalyse statistisch signifikant war, wurde die Zwischenanalyse als endgültige OS-Analyse betrachtet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde im Verhältnis 1:1 durchgeführt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patient:innen wurden anhand der folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-Eignung (Geeignet oder Ungeeignet) • PD-L1-Expression (Niedrig [CPS < 10] oder Hoch [CPS ≥ 10]) • Lebermetastasen (Vorhanden oder Nicht vorhanden)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob</p>	Siehe 8a)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe 8a)
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?	<p>a) Nein, keine Verblindung</p> <p>b) Nein, keine Verblindung. Eine Auswertung der bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Ansprechens erfolgte jedoch zusätzlich durch ein BICR Center, das keine Informationen über die Zuordnung der Patient:innen zu Arm A oder B hatte.</p> <p>c) Nein, keine Verblindung. Jedoch wurden alle geplanten Analysen der individuellen Arme von einem verblindeten Team durchgeführt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysesets:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT: Beinhaltet alle randomisierten Patient:innen. • Response Evaluable Analysis Set: Umfasst alle randomisierten Patient:innen, die zu Beginn der Studie eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 hatten. • Safety Analysis Set (SAF): Beinhaltet alle Patient:innen, die eine Studienbehandlung erhalten haben. • PRO Full Analysis Set: Umfasst alle randomisierten Patient:innen, die eine Studienbehandlung erhielten und mindestens eine PRO-Bewertung zu Beginn der Studie komplettiert haben. • EV PK Analysis Set: Umfasst alle Patient:innen, die eine beliebige Menge an EV erhielten und bei denen mindestens eine Blutprobe entnommen und auf EV- und MMAE-Konzentration untersucht wurde. <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf dem ITT-Set oder dem Response Evaluable Set. Für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die primäre Analyse von PFS, OS und ORR wurden Stratifikationsfaktoren für die Randomisierung verwendet. In der Studie wurde das PFS nur einmal zum Zeitpunkt der abschließenden PFS-Analyse getestet. Die Studie sah Folgendes vor:</p> <p>Zwei OS-Analysen, eine Zwischenanalyse zum Zeitpunkt der PFS-Abschlussanalyse und eine Abschlussanalyse. Wenn das OS bei der Zwischenanalyse statistisch signifikant war, sollte die Zwischenanalyse als die endgültige OS-Analyse gewertet werden.</p> <p>PRO-Analyse:</p> <p>Die Analyse der einzelnen PRO-Endpunkte basierte auf den Patient:innen im PRO Full Analysis Set. Die Rücklaufquoten basierten auf dem ITT-Analysesatz. Die ePRO-Bewertungen umfassen den EQ-5D-5L, den EORTC QLQ-C30, den BPI-SF und die Healthcare resources utilization (HRU) Fragebögen. Die ePRO wurden in Zyklus 1 am Tag 1 vor der Studienbehandlung, einmal wöchentlich in den ersten 12 Wochen und dann einmal alle 3 Wochen während der restlichen Studiendauer und des Follow-Up Zeitraums ausgefüllt.</p> <p>Sicherheitsanalyse:</p> <p>Die Analysen zur Sicherheit erfolgten nach Behandlungsgruppen unter Verwendung des SAF. Wenn bei einem oder mehreren Basismerkmalen bemerkenswerte Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden, können Subgruppenanalysen durchgeführt werden, um deren mögliche Auswirkungen auf die Sicherheit zu bewerten. UE wurden mit MedDRA, Version 26.0 oder höher, kodiert. Die Laborwerte wurden anhand der NCI CTCAE, Version 4.03 oder höher, eingestuft.</p> <p>Begleitmedikationen wurden mit dem WHO Drug Dictionary (Version 2019 Mar B3 oder höher) kodiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen: Es wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren sowie folgender Faktoren durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Abstammung (Weiß vs. Nicht-weiß) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1-2) • Lokalisation der Metastasierung (Viszerale Metastasen vs. Ausschließlich Lymphknotenmetastasen) • Lokalisation des Primärtumors (Oberer Harntrakt vs. Unterer Harntrakt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Nierenfunktion (Normal vs. Milde Einschränkung vs. Moderate/Schwere Einschränkung)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 442 vs. 444 b) 440 vs. 433 c) 442 vs. 444
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flowchart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 30. März 2020 Datum des Data Cutoffs: 08. August 2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie.
a: nach CONSORT 2010.		

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

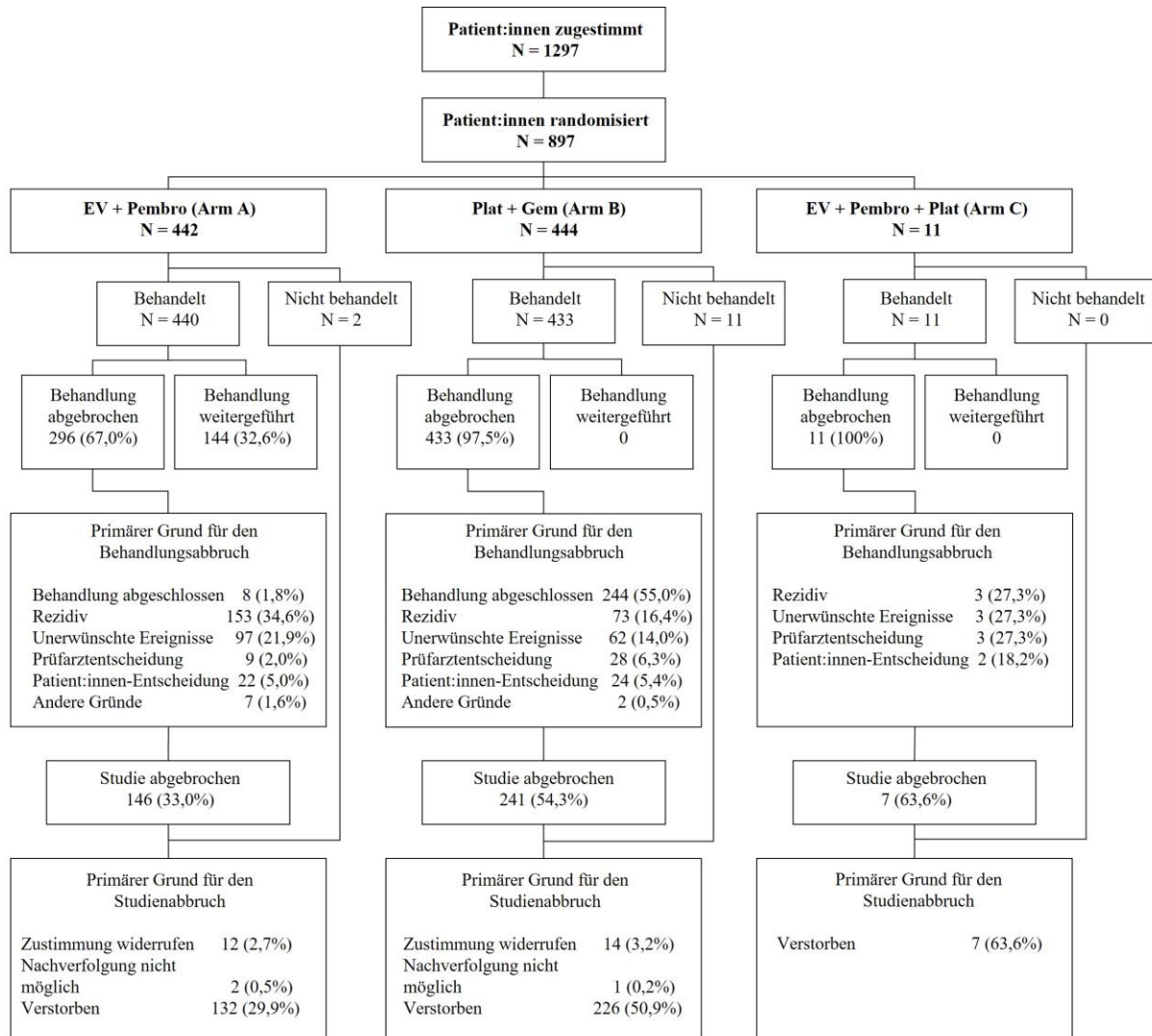


Abbildung 167: Flowchart der Studie KEYNOTE A39

EV: Enfortumab Vedotin; Pembro: Pembrolizumab; Plat+Gem: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE A39

Studie: KEYNOTE A39

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Seagen Inc. Studienbericht KEYNOTE A39: An Open-Label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. 2023.	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE A39 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Morbidität wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

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:

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation

erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.