

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

Enfortumab Vedotin (PADCEV™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4A

Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	22
4.2 Methodik	37
4.2.1 Fragestellung	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.3 Informationsbeschaffung	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	51
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	52
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	56
4.2.5.2.3 Statistische Methodik	63
4.2.5.3 Meta-Analysen	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	81
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	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	112

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	112
4.3.1.3.1.1	Endpunktkategorie Mortalität – RCT	116
4.3.1.3.1.2	Endpunktkategorie Morbidität – RCT	126
4.3.1.3.1.3	Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.	192
4.3.1.3.1.4	Endpunktkategorie Sicherheit – RCT.....	204
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	276
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	338
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	340
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	340
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	340
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	340
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	341
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	341
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	344
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	344
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	344
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	344
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	344
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	345
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	346
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	347
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	347
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	347
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	347
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	348
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	348
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	348
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	349
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	349
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	350
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	350
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	352
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	366
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	367
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	367
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	367
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	367
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	367
4.6	Referenzliste.....	369
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		374

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	378
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	380
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	382
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	400
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	421

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens	25
Tabelle 4-2: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	26
Tabelle 4-3: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	30
Tabelle 4-4: Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben	34
Tabelle 4-5: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Überlebensstatus in der Studie EV-302 zum primären Datenschnitt (finale Analyse), stratifiziert nach Platineignung.....	40
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien.....	43
Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der Studie-302	52
Tabelle 4-8: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens RECIST v.1.1:	58
Tabelle 4-9: Analysesets nach Teilpopulation	63
Tabelle 4-10: Anzahl der Patienten je Analyseset	64
Tabelle 4-11: Überblick zu Haupt- und Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben	67
Tabelle 4-12: Regeln zur Darstellung dichotomer Sicherheitsendpunkte nach SOC und PT..	68
Tabelle 4-13: a priori geplante Subgruppenanalysen in der Studie EV-302.....	71
Tabelle 4-14: Durchgeführte Subgruppenanalysen pro Endpunkt.....	72
Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation: Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-24: Reduktion der Cisplatin-Dosierung anhand ausgewählter Nebenwirkungen ..	102
Tabelle 4-25: Reduktion der Carboplatin-Dosierung anhand ausgewählter Nebenwirkungen	104
Tabelle 4-26: Auflistung der Beobachtungsdauern der Studie EV-302 für die beiden Teilpopulationen.....	107
Tabelle 4-27: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)	116
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	118
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	122
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS).....	126
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) nach BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	128
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) nach BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	130
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen	132
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	135
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	139

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Schmerzen (BPI-SF).....	144
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-43: Rücklaufquote des BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind..	146
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	149
Tabelle 4-45: Rücklaufquote des BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	153
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	156
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30.....	161
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-49: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	163
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	165
Tabelle 4-51: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	172
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	174
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS.....	182
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-55: Rücklaufquote des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	183
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	186
Tabelle 4-57: Rücklaufquote des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	188

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	190
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	192
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	194
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	199
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE)	204
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	206
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	217
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (UE).....	226
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	227
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	229
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3).....	231
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	232

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	238
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	243
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	245
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	248
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen.....	251
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	253
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	254
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	259
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	261
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)	266
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	268
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	272

Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	278
Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in der Studie EV-302 für Teilpopulation a).....	281
Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in der Studie EV-302 für Teilpopulation b)	294
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	309
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	310
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	311
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	313
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	314
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	316
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	318
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	321
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	322
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	324
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	325
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b), Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	329

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	332
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	333
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	335
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen den für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	336
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	341
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	341
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	342
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	342
Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	343
Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	345
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	345
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	346
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	346
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	348
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	349
Tabelle 4-119: Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens	354
Tabelle 4-120: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	355
Tabelle 4-121: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	359
Tabelle 4-122: Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben	363
Tabelle 4-123: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	366
Tabelle 4-124: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EV-302	400

Tabelle 4-125: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie EV-302 422

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 2: Darstellung der Zuteilung der Patienten in die jeweiligen Behandlungsarme in der Studie EV-302.....	98
Abbildung 3: Schema der Studie EV-302. BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i> ; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; PD-L1: <i>Programmed death-ligand 1</i> ; PRO: <i>Patient Reported Outcomes</i> , patientenberichtete Endpunkte.....	106
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Hauptanalyse – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	121
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Hauptanalyse – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	124
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind..	129
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	131
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Gesamtansprechen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	137
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Komplette Remission – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind..	137
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Dauer des Ansprechens – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	138
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Krankheitskontrolle – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	138
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Gesamtansprechen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	141
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Komplette Remission – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	141
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Dauer des Ansprechens – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	142
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Krankheitskontrolle – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	142

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	150
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzintensität – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	151
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Beeinträchtigung durch Schmerzen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	151
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Einführung einer neuen Opioid-Medikation – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	152
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzprogression – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	152
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	157
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzintensität – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	158
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Beeinträchtigung durch Schmerzen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	158
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Einführung einer neuen Opioid-Medikation – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	159
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzprogression – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	159
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Fatigue – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	167
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	168
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	168
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Kurzatmigkeit – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	169

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Appetitverlust – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	169
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schlafstörungen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	170
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Obstipation – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	170
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Diarrhö – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	171
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Finanzielle Auswirkungen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	171
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Fatigue – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	176
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	177
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	177
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Kurzatmigkeit – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	178
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Appetitverlust – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	178
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schlafstörungen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	179
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Obstipation – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	179
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Diarrhö – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	180
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Finanzielle Auswirkungen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	180

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	187
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	191
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	195
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	196
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	196
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	197
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	197
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	198
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	200
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	201
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	201
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	202
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	202
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	203
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	215

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	224
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	228
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	230
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad \geq 3) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	236
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad \geq 3) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	241
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	247
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	250
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	254
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.....	260
Abbildung 68: Darstellung des Patientenflusses in der Studie EV-302 nach CONSORT.....	420

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	<i>Antibody-drug conjugate</i> , Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i> , Absolute Neutrophilenanzahl
AUC	<i>Area under the Curve</i> , Fläche unter der Kurve
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory- Short Form</i>
Carbo	Carboplatin
Cis	Cisplatin
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPS	<i>Combined positive Score</i> , kombinierter positiver Score
CR	<i>Complete Response</i> , komplette Remission
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCR	<i>Disease Control</i> , Krankheitskontrolle
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DILI	<i>Drug-induced Liver Injury</i> , medikamentös induzierte Leberschädigung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	<i>Duration of Response</i> , Dauer des Ansprechens
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittelagentur
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
EOT	<i>End of Treatment</i> , Ende der Behandlung
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EV	Enfortumab Vedotin
FA	Facharzt

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gem	Gemcitabin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> , Humanes Immundefizienz Virus
HR	Hazard Ratio
iCPD	<i>Confirmed immune Progressive Disease</i> , bestätigte Progression
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IDAC	<i>Independent Data Analysis Center</i>
IDMC	<i>Independent Data Monitor Committee</i>
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
iUPD	<i>Unconfirmed immune Progressive Disease</i> , unbestätigte Progression
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
Min	Minimum
mITT	<i>modified Intention to Treat</i>
MMAE	<i>Monomethyl auristatin E</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
mSAF	<i>modified Safety Analysis Set</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bzw. Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen
N	Anzahl der Patienten der Analyse
n. b.	Nicht berechenbar
NCI CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
n. d.	Nicht durchgeführt
n. e.	Nicht erreicht

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ORR	<i>Overall Response</i> , Gesamtansprechen
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
PD	<i>Progressive Disease</i> , Krankheitsprogression
PD-1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
Pem	Pembrolizumab
PFS	<i>Progression-free Survival</i> , Progressionsfreies Überleben
PR	<i>Partial Response</i> , partielle Remission
PRO	<i>Patient-reported Outcomes</i> , Patienten-berichtete Endpunkte
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> , randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
SD	<i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung
SE	<i>Standard Error</i> , Standardfehler
SE	Sensitivitätsanalyse
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA
StD	<i>Stable Disease</i> , stabile Erkrankung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTE	<i>Time to Event-Analyse</i> , Ereigniszeitanalyse
TTPP	<i>Time to Pain Progression</i> , Zeit bis zur Schmerzprogression
UC	<i>Urothelial Cancer</i> , Urothelkarzinom
UE	unerwünschtes Ereignis
UEBI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UK	United Kingdom

USA	United States of America
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i> , Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organisation</i> , Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
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

Die Fragestellung dieses Dossiers bezieht sich auf den Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin (Padcev™) in Kombination mit Pembrolizumab in der Indikation: „Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.“

Zwischen dem ersten (2021-B-195, stattgefunden am 31. August 2021) und zweiten (2023-B-166, stattgefunden am 31. August 2023) Beratungsgespräch hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgenommen. In beiden Teilpopulationen wurde bei progressionsfreien Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab in die ursprünglich definierte zVT aufgenommen:

- **zVT bei Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind:** Cisplatin + Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patienten, die progressionsfrei sind).
- **zVT bei Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind:** Carboplatin + Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patienten, die progressionsfrei sind).

Vor dem Hintergrund dieser Anpassung der zVT seitens des G-BA ist die Fragestellung des Dossiers in drei Teilfragen zu unterteilen:

- 1) Eignet sich die pivotale Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens?
- 2) Wie stellt sich der Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT dar?
- 3) Sind die dargestellten Ergebnisse zum Zusatznutzen robust?

Alle drei Teilaspekte der Fragestellung lassen sich mit „Ja“ beantworten, was nachfolgend im Detail ausgeführt wird.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken und bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Mittels den in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die relevante Studie EV-302 im Anwendungsgebiet (AWG) identifiziert.

Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifizierung von relevanten Studien für die Nutzenbewertung im vorliegenden AWG sind in Abschnitt 4.2.2 zusammengefasst.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie liegt die randomisierte, kontrollierte Studie EV-302 vor.

Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

Die Beurteilung der adäquaten Umsetzung der zVT in der EV-302-Studie wurde in vier Schritten durchgeführt:

- I. Prüfung der Umsetzung der platinhaltigen Chemotherapie
- II. Identifikation von Patienten, die für eine Avelumab-Erhaltungstherapie infrage kommen
- III. Erfassung der Patienten, die Avelumab erhalten haben
- IV. Analyse der Patienten, bei denen eine Avelumab-Erhaltungstherapie möglich war, die diese Therapie jedoch (noch) nicht erhalten haben

Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

Die Beurteilung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT erfolgt auf Basis der EV-302-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben der Modulvorlage in Anhang 4-F. Für die Nutzenbewertung wurden patientenrelevante Endpunkte herangezogen (siehe Abschnitt 0). Die statistischen Methoden umfassen deskriptive Auswertungen und Ereigniszeitanalysen (*Time-to-Event-Analysen*, TTE-Analysen). Die Darstellung erfolgt mittels Hazard Ratio (HR), Konfidenzintervall (KI) und p-Wert sowie Kaplan Meier Kurven. Außerdem wurden für die untersuchten Endpunkte a priori und post-hoc definierte Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte unter Berücksichtigung der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) sowie anhand des Methodenpapiers 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Gemäß der Zielgrößenkategorien in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ereignisses/der Nebenwirkung wurden verschiedene Schwellenwerte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen (1).

Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse:

Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse im Hinblick auf den möglichen Effekt einer Erhaltungstherapie mit Avelumab auf das Gesamtüberleben in dem Patientenkollektiv zu

untersuchen, die grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, aber keine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten hatten, wurden umfassende Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

- In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Vergleichsarm systematisch unterschätzt.
- In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dies entspricht der konservativsten Annahme, die für dieses Kollektiv getroffen werden kann, da das Vorgehen gleichbedeutend einer Imputation als ‚überlebt‘ ist, unabhängig vom tatsächlichen oder erwartbaren Todeszeitpunkt.
- In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es unter der pivotalen Avelumab-Studie JAVELIN Bladder 100 gezeigt wurde (imputierter medianer Überlebensvorteil: Teilpopulation a) + 8,8 Monate, Teilpopulation b) + 7,0 Monate).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

Details zur Prüfung der Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens sind unter Abschnitt 4.2.1. bzw. in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

	Cis + Gem (N=242) n (%)	Carbo + Gem (N=202) n (%)
1. Platinhaltige Kombinationschemotherapie erhalten	236 (97,5 %)	197 (97,5 %)
2. Eignung für eine Erhaltungstherapie		
2.1 Erhaltungstherapie nicht möglich:		
Lost to follow-up ^a	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)
< vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen	13 (5,4 %)	22 (10,9 %)
Krankheitsprogress oder Tod ^a	69 (28,5 %)	78 (38,6 %)
2.2 Erhaltungstherapie möglich:		
Avelumab erhalten ^b	84 (34,7 %)	48 (23,8 %)
Avelumab nicht erhalten, am Leben ^c	48 (19,8 %)	30 (14,9 %)
<i>zVT korrekt umgesetzt oder bestmögliches OS-Ergebnis</i>	215 (88,8 %)	179 (88,6 %)
Avelumab nicht erhalten, verstorben	21 (8,7 %)	18 (8,9 %)
a: Während Chemotherapie oder Latenzperiode gemäß JAVELIN Bladder 100 b: Chemotherapie abgeschlossen c: Chemotherapie abgeschlossen, Erreichen des bestmöglichen Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben, d. h. zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (finale Analyse) am Leben Abkürzungen: Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; Gem: Gemcitabin; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die platinhaltige Chemotherapie wurde bei jeweils 97,5 % der Patienten in beiden Teilpopulationen umgesetzt. Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab haben 34,7 % der Patienten in Teilpopulation a) sowie 23,8 % der Patienten in Teilpopulation b) erhalten. Dies entspricht 54,9 % (Teilpopulation a) bzw. 50 % (Teilpopulation b) der Patienten, bei welchen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich war. Von den Patienten, bei denen eine Avelumab-Erhaltungstherapie möglich war, die diese Therapie jedoch (noch) nicht erhalten haben, waren in Teilpopulation a) 8,7 % bis zum Datenschnitt verstorben und 19,8 % waren noch am Leben. In Teilpopulation b) waren 8,9 % verstorben und 14,9 % waren noch am Leben.

In der Gesamtschau wurde damit bei n = 215 (88,8 %) der Teilpopulation a) bzw. bei n = 179 (88,6 %) der Teilpopulation b) die zVT korrekt umgesetzt oder das bestmögliche

Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht. Entsprechend ist die Studie EV-302 zur Abteilung des Zusatznutzens geeignet.

Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

Die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erfolgte anhand der Studie EV-302, wobei zwei Teilpopulationen in den patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zur zVT getrennt voneinander betrachtet wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse für beide Teilpopulationen aufgeführt.

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-2: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
69/240 (28,8 %)	31,5 [25,4; n. b.]	110/242 (45,5 %)	18,4 [15,6; 27,5]	0,535 [0,395; 0,725] p < 0,0001	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
115/240 (47,9 %)	12,8 [10,4; n. b.]	157/242 (64,9 %)	6,5 [6,3; 7,7]	0,480 [0,375; 0,614] p < 0,0001	

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Ansprechen						
Gesamtansprechen						
169/240 (70,4 %)	2,1 [2,1; 2,2]	125/242 (51,7 %)	3,9 [2,3; n. b.]	1,706 ^a [1,351; 2,154] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich	
Komplette Remission						
77/240 (32,1 %)	n.e. [n.b.; n.b.]	36/242 (14,9 %)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,209 ^a [1,486; 3,283] p < 0,0001		
Dauer des Ansprechens						
55/240 ^b (22,9 %)	n. e. [18,2; n. b.]	70/242 ^b (28,9 %)	8,3 [6,2; 12,1]	0,368 [0,256; 0,530] p < 0,0001		
Krankheitskontrolle						
207/240 (86,3 %)	2,1 [n. b.; n. b.]	199/242 (82,2 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,225 ^a [1,006; 1,491] p = 0,0489		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Übelkeit und Erbrechen						
131/240 (54,6 %)	2,0 [1,1; 4,6]	142/242 (58,7 %)	0,4 [0,4; 0,8]	0,550 [0,422; 0,716] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht- schwerwiegende (bzw. nicht- schwere) Symptome Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Appetitverlust						
141/240 (58,8 %)	0,9 [0,6; 1,7]	130/242 (53,7 %)	0,6 [0,4; 0,9]	0,746 [0,576; 0,966] p = 0,0268		
Obstipation						
125/240 (52,1 %)	2,2 [1,5; 4,5]	133/242 (55,0 %)	0,7 [0,4; 1,3]	0,594 [0,455; 0,776] p = 0,0001		

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
239/239 (100 %)	0,2 [0,2; 0,2]	234/236 (99,2 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,832 [0,694; 0,998] p = 0,0527	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
Gesamtrate						
164/239 (68,6 %)	4,2 [3,0; 6,1]	175/236 (74,2 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,514 [0,408; 0,649] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
107/239 (44,8 %)	18,0 [9,5; n. b.]	83/236 (35,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,919 [0,670; 1,234] p = 0,5433		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Gesamtrate						
92/239 (38,5 %)	14,5 [11,3; n. b.]	58/236 (24,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,700 [0,477; 1,027] p = 0,0678		
a: HR>1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin						
b: Patienten ohne Ansprechen wurden zum Tag der Randomisierung zensiert						
Abkürzungen: Cis: Cisplatin; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; PFS: <i>Progression-free Survival</i> , Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Die Tabelle 4-2 stellt die Ergebnisse der EV-302-Studie für Teilpopulation a) dar. Es ergeben sich folgende Resultate:

- **Mortalität:** Die mediane Überlebenszeit verlängert sich erheblich um 13,1 Monate; das Sterberisiko wird um 46,5 % reduziert; entsprechend einem **erheblichen Zusatznutzen**.
- **Morbidität:** Das Progressionsfreie Überleben (PFS), die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (*European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) zeigen jeweils deutliche und konsistente Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Das Ausmaß ist **teils als erheblich und teils als beträchtlich** einzustufen.
- **Lebensqualität:** Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt über den Studienverlauf erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQ-C30.
- **Sicherheit:** Für die unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und bevorzugte Bezeichnung (*Preferred Term*, PT) liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für die Studienmedikation vor. Schwere UE traten im Studienverlauf unter Cisplatin + Gemcitabin wesentlich früher auf als unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Insbesondere die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Grad) zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT. Darüber hinaus traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarem Ausmaß nicht schwere sowie schwerwiegende UE auf. Auch liegen keine Unterschiede bei den Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.

Teilpopulation b) Patienten, die **nicht** für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie **geeignet** sind

Tabelle 4-3: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.

Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
64/202 (31,7 %)	n. e. [22,9; n. b.]	116/202 (57,4 %)	12,9 [11,4; 15,9]	0,407 [0,297; 0,558] p < 0,0001	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
108/202 (53,5 %)	10,6 [8,3; 15,3]	150/202 (74,3 %)	6,1 [5,8; 6,2]	0,421 [0,326; 0,543] p < 0,0001	
Ansprechen					
Gesamtansprechen					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
127/202 (62,9 %)	2,2 [2,1; 2,3]	71/202 (35,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,369 ^a [1,769; 3,173] p < 0,0001	
Komplette Remission					
50/202 (24,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/202 (9,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,572 ^a [1,515; 4,367] p = 0,0003	
Dauer des Ansprechens					
44/202 ^b (21,8 %)	n. e. [14,6; n. b.]	49/202 ^b (24,3 %)	6,4 [5,4; 8,6]	0,314 [0,205; 0,480] p < 0,0001	

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Krankheitskontrolle						
171/202 (84,7 %)	2,1 [2,1; 2,1]	146/202 (72,3 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,399 ^a [1,119; 1,749] p = 0,0027		
Schmerzen (BPI-SF)						
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden						
85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,7; 2,2]	0,681 [0,497; 0,935] p = 0,0158	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Schmerzintensität						
57/202 (28,2 %)	20,4 [17,6; n. b.]	78/202 (38,6 %)	6,6 [2,4; 12,8]	0,561 [0,379; 0,829] p = 0,0035		
Schmerzprogression						
85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,7; 2,2]	0,681 [0,497; 0,935] p = 0,0158		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Obstipation						
94/202 (46,5 %)	2,2 [1,5; 3,1]	112/202 (55,4 %)	0,4 [0,4; 0,9]	0,490 [0,357; 0,673] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome (oder Folgekomplikationen) Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Übelkeit und Erbrechen						
102/202 (50,5 %)	1,8 [1,1; 2,7]	118/202 (58,4 %)	0,9 [0,4; 1,5]	0,708 [0,525; 0,955] p = 0,0276		

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Gesamtrate						
200/201 (99,5 %)	0,3 [0,2; 0,3]	193/197 (98,0 %)	0,2 [0,1; 0,2]	0,817 [0,669; 0,997] p = 0,0570	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
Gesamtrate						
157/201 (78,1 %)	2,6 [2,0; 4,0]	166/197 (84,3 %)	0,7 [0,5; 0,9]	0,459 [0,362; 0,582] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
113/201 (56,2 %)	7,9 [5,3; 12,9]	86/197 (43,7 %)	5,4 [4,2; n. b.]	0,870 [0,644; 1,176] p = 0,3646		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE						
Gesamtrate						
83/201 (41,3 %)	14,0 [10,3; n. b.]	35/197 (17,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,302 [0,847; 2,002] p = 0,2277		
a: HR>1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin						
b: Patienten ohne Ansprechen wurden zum Tag der Randomisierung zensiert						
Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory- Short Form</i> ; Carbo: Carboplatin; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n.e.: Nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; PFS: <i>Progression-free Survival</i> , Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Die Tabelle 4-3 stellt die Ergebnisse der EV-302-Studie für Teilpopulation b) dar. Es ergeben sich folgende Resultate:

- **Mortalität:** Die mediane Überlebenszeit ist unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab noch nicht erreicht, im Vergleichsarm liegt sie bei 12,9 Monaten; das Sterberisiko wird um 59,3 % reduziert; entsprechend einem **erheblichen Zusatznutzen**.
- **Morbidität:** Das PFS, die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und Schmerzen erfasst mit dem BPI-SF (*Brief Pain Inventory- Short Form*) zeigen jeweils deutliche und konsistenten Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Das Ausmaß ist **teils als erheblich und teils als beträchtlich** einzustufen.
- **Lebensqualität:** Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt über den Studienverlauf erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQ-C30.
- **Sicherheit:** Bei den Gesamtraten der UE zeigen sich Vorteile von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Für Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine Unterschiede vor. Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, wobei sich die Effekte insgesamt betrachtet gegenseitig aufheben. Auch in der Teilpopulation b) ist das im Studienverlauf unter der zVT wesentlich frühere Auftreten schwerer UE im Vergleich zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab auffällig. Somit ergibt sich in der Teilpopulation b) insbesondere für die schweren unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.

Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse:

Die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich des möglichen Effekts einer Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde durch umfassende Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Analyse	Teilpopulation a)			Teilpopulation b)		
	EV + Pem (N=240)	Cis + Gem (N=242)	EV + Pem vs. Cis + Gem	EV + Pem (N=202)	Carbo + Gem (N=202)	EV + Pem vs. Carbo + Gem
	n ^a (%)	n ^a (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c	n ^a (%)	n ^a (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Hauptanalyse						
OS	69 (29 %)	110 (46 %)	0,535 [0,395; 0,725] p < 0,0001	64 (32 %)	116 (57 %)	0,407 [0,297; 0,558] p < 0,0001
Sensitivitätsanalysen						
OS SE1	69 (29 %)	89 (37 %)	0,661 [0,481; 0,906] p = 0,0097	64 (32 %)	98 (49 %)	0,488 [0,353; 0,676] p < 0,0001
OS SE2	69 (29 %)	89 (37 %)	0,701 [0,511; 0,961] p = 0,0266	64 (32 %)	98 (49 %)	0,540 [0,393; 0,743] p = 0,0001
OS SE3	69 (29 %)	100 (41 %)	0,620 [0,456; 0,845] p = 0,0022	64 (32 %)	111 (55 %)	0,446 [0,324; 0,612] p < 0,0001
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test OS SE1: Zensierung zum Todeszeitpunkt. OS SE2: Zensierung zum Datenschnitt. OS SE3: Modifiziertes Todesdatum. Für eine ausführliche Beschreibung der Sensitivitätsanalysen wird auf die Abschnitte 4.2 und 4.3 verwiesen. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; OS: <i>Overall Survival</i>, Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; SE: Sensitivitätsanalyse</p>						

In allen drei Sensitivitätsanalysen zeigten sich durchweg statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Selbst unter den konservativen Annahmen der Sensitivitätsanalyse 2 reduzierte sich das Sterberisiko weiterhin um 30 % bzw.

um 46 % (Teilpopulation a) bzw. b)). In dieser Sensitivitätsanalyse wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, was der Imputation als ‘überlebt’ gleichzusetzen ist. Die Robustheit des statistisch signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben konnte folglich auch unter konservativen Annahmen bestätigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC), die für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Der Leidensdruck von Patienten mit UC wird unter anderem anhand der hohen Mortalitäts-, Progressions- und Rezidivraten deutlich. Die derzeitige Standardtherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten UC in der Erstlinie mittels einer platinhaltigen Therapie weist substanzielle Limitation wie insbesondere eine kurze Ansprechdauer, aber auch hämatotoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen auf.

Durch die Einführung von Avelumab in der Erhaltungstherapie bei progressionsfreien Patienten basierend auf den Daten der JAVELIN Bladder 100-Studie ergab sich ein therapeutischer Fortschritt, der seitens des G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde. Entsprechend ergab sich eine Änderung der vom G-BA ursprünglich für das vorliegende Verfahren festgelegten Vergleichstherapie. Die Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde bei beiden Teilpopulationen in die zVT aufgenommen.

Die Fragestellung zum Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist vor diesem Hintergrund in drei Teilfragen zu unterteilen:

Teilfragestellung 1: Eignung der pivotalen Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

In einem mehrstufigen Verfahren wurde geprüft, ob sich die Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber, der vom G-BA im Verlauf angepassten zVT eignet.

Dabei konnte gezeigt werden, dass bei n = 215 (88,8 %) der Teilpopulation a) (Cisplatin-geeignete Patienten) bzw. bei n = 179 (88,6 %) der Teilpopulation b) (Cisplatin-ungeeignete Patienten) die zVT korrekt umgesetzt oder die Patienten zum primären Datenschnitt (finale Analyse) noch am Leben waren. Die letztgenannte Patientengruppe hätte durch eine mögliche Erhaltungstherapie mit Avelumab kein besseres Behandlungsergebnis im Gesamtüberleben erreichen können.

Da die Studie ferner mit einem vergleichbaren Anteil an mit Avelumab-behandelten Patienten adäquat die deutsche Versorgungssituation abbildet (vergleiche Abschnitt 4.2.1), ist die Studie zur Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung geeignet.

Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

Die Beurteilung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT erfolgt auf Basis der EV-302-Studie. Über beide Teilpopulationen hinweg zeigt Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab dabei deutliche Vorteile in mehreren Dimensionen:

- Das Sterberisiko wird um 46,5 % (Teilpopulation a) bzw. um 59,3 % (Teilpopulation b) reduziert;
- In beiden Teilpopulation ergeben sich beträchtliche bis erhebliche Vorteile im PFS, beim Ansprechen sowie bei der Krankheitssymptomatik;
- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt jeweils erhalten;
- Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines ersten schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) reduziert sich um 48,6 % (Teilpopulation a) bzw. um 54,1 % (Teilpopulation b).

In der Gesamtschau ergibt sich für die jeweilige Teilpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Der Paradigmenwechsel in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren und metastasierten UC weg von der Chemotherapie, die durch hohe Raten schwerer Nebenwirkungen und limitierte Therapieeffekte gekennzeichnet ist, hin zu einer innovativen Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist vor dem Hintergrund dieser Daten – im Sinne der bestmöglichen Versorgung der betroffenen Patienten – unumkehrbar. Dies zeigt sich auch in der bevorzugten Verankerung dieses Therapieschemas in den Leitlinien.

Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse:

Die Robustheit der Studienergebnisse wurde vor dem Hintergrund der vom G-BA im Verlauf angepassten zVT mit drei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben geprüft, die konsistent statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigten. Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt dabei die konservativste Vorgehensweise dar: alle verstorbenen Patienten im Vergleichsarm, die für eine Avelumab-Erhaltungstherapie geeignet gewesen wären und diese in der Studie nicht erhalten haben, wurden als 'überlebt' imputiert. Selbst unter dieser konservativen Annahme reduzierte sich das Sterberisiko bei Teilpopulation a) weiterhin um 30 % und bei Teilpopulation b) weiterhin um 46 %.

Gesamtschau:

Die Gesamtschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität, Morbidität und Sicherheit bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt unter Berücksichtigung der Robustheit der Ergebnisse einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie.

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 vorliegende Dossier stellt das Ausmaß des Zusatznutzens innerhalb der Nutzenbewertung zur Indikationserweiterung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zVT dar.

Patientenpopulation

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.

Die Zielpopulation setzt sich aus zwei Teilpopulationen zusammen. Die Teilpopulation a) umfasst Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, während sich in der Teilpopulation b) Patienten befinden, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.

Intervention

Die Verabreichung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab richtet sich nach der geltenden Fachinformation.

Enfortumab Vedotin wird als intravenöse Infusion über ca. 30 Minuten in einer Dosierung von 1,25 mg/kg an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht. Die erlaubte Maximaldosis beträgt 125 mg für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg.

Pembrolizumab wird als intravenöse Infusion über ca. 30 Minuten an Tag 1 (30 Minuten nach Enfortumab Vedotin) in einer Dosierung von 200 mg verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Beratungsgespräch im Jahr 2021 im vorliegenden AWG für die beiden Teilpopulationen jeweils eine platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin als zVT fest. Diese zVT wurde im Beratungsgespräch von 2023 für alle Teilpopulationen um eine Erhaltungstherapie mit Avelumab für progressionsfreie Patienten erweitert. Damit wurde die zVT für die beiden Teilpopulationen im vorliegenden AWG wie folgt definiert (2):

- **Patienten, die für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind:**
Cisplatin + Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patienten, die progressionsfrei sind).
- **Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind:**
Carboplatin + Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patienten, die progressionsfrei sind).

Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

Die pivotale Studie EV-302 stellt die maßgebliche Evidenz im Anwendungsgebiet dar (Abschnitt 4.3.1). Hauptbestandteil der Behandlung im Vergleichsarm war eine initiale platinhaltige Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin + Gemcitabin (Standardtherapie), nach deren Abschluss die Verabreichung von Avelumab als Erhaltungstherapie gemäß Maßgabe des Arztes patientenindividuell erfolgen konnte. Die Chemotherapie-Komponente der zVT in Form einer platinhaltigen Therapie + Gemcitabin wurde in beiden Teilpopulationen adäquat umgesetzt. Patienten der Teilpopulation a), die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet waren, erhielten Cisplatin intravenös in einer Dosierung von 70 mg/m² an Tag 1 über eine Stunde oder nach der im jeweiligen Land geltenden Fachinformation. Patienten der Teilpopulation b), die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet waren, bekamen Carboplatin intravenös in einer Dosierung von AUC (*Area under the Curve*, Fläche unter der Kurve) 4,5 oder 5 an Tag 1 über eine Stunde oder nach der im jeweiligen Land geltenden Fachinformation. Gemcitabin wurde als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 1.000 mg/m² verabreicht. Es waren maximal sechs Zyklen Gemcitabin plus die jeweilige platinhaltige Therapie gestattet. Eine Avelumab-Erhaltungstherapie war gemäß Studiendesign von EV-302 von Studienbeginn an nicht ausgeschlossen. Allerdings erfolgte die Zulassung der Erhaltungstherapie mit Avelumab erst im Laufe der Studie EV-302. Im Amendment 4 zur Studie EV-302 wurde konkretisiert und

spezifiziert, dass die Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Therapie gemäß aktueller Fachinformation eingesetzt werden konnte, sofern der Prüfarzt den jeweiligen Patienten für geeignet hielt und Avelumab lokal verfügbar war (3).

Vor dem Hintergrund einer dynamischen Therapielandschaft in den letzten Jahren, insbesondere hinsichtlich der Erhaltungstherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom, damit einhergehender Aktualisierungen der zVT durch den G-BA sowie der Tatsache, dass Avelumab gemäß der Fachinformation nur bei Patienten angewendet wird, die nach einer platinhaltigen Therapie progressionsfrei sind (4), erfordert die Prüfung der Umsetzung der zVT in der Studie EV-302 ein mehrstufiges Verfahren:

- 1) Zunächst wurde untersucht, inwieweit Patienten eine platinhaltige Chemotherapie gemäß der vom G-BA bestimmten zVT erhalten haben;
- 2) Im Anschluss wurde die Umsetzung der zVT bezüglich Avelumab geprüft. Im Einklang mit der Umsetzung der Avelumab-Erhaltungstherapie in der pivotalen Studie JAVELIN Bladder 100, die auch als maßgebliche Evidenz in der entsprechenden frühen Nutzenbewertung herangezogen wurde (5), wurde die Eignung für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab anhand folgender Kriterien definiert (alle müssen zutreffen):
 - a. mindestens vier Zyklen der platinhaltigen Therapie abgeschlossen (entspricht dem Einschlusskriterium #2 der Studie JAVELIN Bladder 100 sowie der G-BA-Beratung zur zVT vom 31.08.2023) (2, 6);
 - b. mindestens eine stabile Erkrankung bei Abschluss der Chemotherapie (Visite zur Ende der Chemotherapie-Behandlung gemäß Ablaufplan der Studie (entspricht Einschlusskriterium #3 der Studie JAVELIN Bladder 100 sowie der G-BA-Beratung zur zVT vom 31.08.2023) (2, 6);
 - c. innerhalb von zehn Wochen nach Verabreichung der letzten Chemotherapie-Dosis kein Krankheitsprogress sowie nicht verstorben (es sei denn, sie wurden bereits mit Avelumab behandelt) (entspricht Einschlusskriterium #2a der Studie JAVELIN Bladder 100, zusätzlich wurde die Studie Javelin Bladder 100 zur Darstellung des Zusatznutzens im zugehörigen Verfahren akzeptiert (6, 7)).
- 3) Weiterhin wurde geprüft, wie viele Patienten im Vergleichsarm für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab in Frage kamen und diese erhalten haben;
- 4) Vor dem Hintergrund des hohen Stellenwerts von Analysen zum Gesamtüberleben im Indikationsgebiet, die auch in der frühen Nutzenbewertung zu Avelumab maßgeblich waren (7), wurde für die unter 3) identifizierten Patienten ein weiterer Analyseschritt vorgenommen. Dabei wurden diejenigen Patienten identifiziert, für die das Ausbleiben einer Erhaltungstherapie mit Avelumab ohne Konsequenz auf das Gesamtüberleben war. Diese Patienten hätten durch eine mögliche Erhaltungstherapie mit Avelumab folglich kein potenziell anderes bzw. besseres Behandlungsergebnis im

Gesamtüberleben erreichen können. In Bezug auf das Gesamtüberleben waren diese Patienten somit nicht schlechter gestellt, da zum Zeitpunkt der Analyse bereits das bestmögliche Behandlungsergebnis erreicht wurde.

In der folgenden Tabelle 4-5 wird die Umsetzung der zVT und der Überlebensstatus im Kontrollarm anhand der genannten Kriterien zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 4-5: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Überlebensstatus in der Studie EV-302 zum primären Datenschnitt (finale Analyse), stratifiziert nach Platineignung

	Cis + Gem (N=242) n (%)	Carbo + Gem (N=202) n (%)
1. Platinhaltige Kombinationschemotherapie erhalten	236 (97,5%)	197 (97,5%)
2. Eignung für eine Erhaltungstherapie		
2.1 Erhaltungstherapie nicht möglich:		
Lost to follow-up ^a	1 (0,4%)	1 (0,5%)
< vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen	13 (5,4%)	22 (10,9%)
Krankheitsprogress oder Tod ^a , davon:	69 (28,5%)	78 (38,6%)
<i>während der Chemotherapie</i>	60 (24,8%)	63 (31,2%)
<i>innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis</i>	9 (3,7%)	15 (7,4%)
2.2 Erhaltungstherapie möglich:		
Avelumab erhalten ^b	84 (34,7%)	48 (23,8%)
Avelumab nicht erhalten, am Leben ^c	48 (19,8%)	30 (14,9%)
<i>zVT korrekt umgesetzt oder bestmögliches OS-Ergebnis</i>	215 (88,8%)	179 (88,6%)
Avelumab nicht erhalten, verstorben	21 (8,7%)	18 (8,9%)
a: Während Chemotherapie oder Latenzperiode gemäß JAVELIN Bladder 100 b: Chemotherapie abgeschlossen c: Chemotherapie abgeschlossen, Erreichen des bestmöglichen Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben, d. h. zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (finale Analyse) am Leben Abkürzungen: Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; Gem: Gemcitabin; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die platinhaltige Chemotherapie wurde bei jeweils 97,5 % der Patienten in beiden Teilpopulationen umgesetzt. Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab haben 34,7 % der Patienten in Teilpopulation a) sowie 23,8 % der Patienten in Teilpopulation b) erhalten. Dies entspricht 54,9 % (Teilpopulation a) bzw. 50 % (Teilpopulation b) der Patienten, bei welchen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich war.

Von den Patienten, bei denen eine Avelumab-Erhaltungstherapie möglich war, die diese Therapie jedoch (noch) nicht erhalten haben, waren in Teilpopulation a) 8,7 % bis zum

Datenschnitt verstorben, 19,8 % waren noch am Leben. In Teilpopulation b) waren 8,9 % verstorben, 14,9 % waren noch am Leben.

In der Gesamtschau wurde damit bei n = 215 (88,8 %) der Teilpopulation a) bzw. bei n = 179 (88,6 %) der Teilpopulation b) die zVT korrekt umgesetzt oder das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht. Unter allen Patienten, für die eine Erhaltungstherapie möglich gewesen wäre (Teilpopulation a) N = 153; Teilpopulation b) N = 96), trifft dies für n = 132 (86,3 %) der Teilpopulation a) sowie n = 78 (81,5 %) der Teilpopulation b) zu. Da die Studie ferner mit einem vergleichbaren Anteil an mit Avelumab-behandelten Patienten adäquat die deutsche Versorgungssituation abbildet (8) ist die Studie zur Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung geeignet.

Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse im Hinblick auf den möglichen Effekt einer Erhaltungstherapie mit Avelumab auf das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen, die grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, aber keine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten hatten, wurden des Weiteren umfassende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die in Abschnitt 4.2.5.2.3 näher beschrieben werden.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Ansprechen
 - Schmerzen (BPI-SF)
 - Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30
 - Morbidität – European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), Visuelle Analogskala (*Visual analogue scale*, VAS) (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
 - UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT

- Nicht schwere UE
- Schwere UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE einschließlich differenzierter Betrachtung nach SOC und PT
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) einschließlich Differenzierung nach Schweregrad

Studientyp

Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trials*, RCTs) bei der Herleitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab berücksichtigt, da diese eine angemessene Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund der hohen Ergebnissicherheit bieten. Die Überprüfung der Effektivität und Sicherheit von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zVT erfolgte anhand der RCT EV-302. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfahrensordnung (VerfO)) (9).

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.

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung erfolgte anhand folgender Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Keine Einschränkung	
3	Patientenpopulation	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wird angewendet als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gemäß Zulassung in Deutschland	Abweichende Intervention oder Dosierung
5	Vergleichstherapie	Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind: - Cisplatin + Gemcitabin, Erhaltungstherapie Avelumab Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind: - Carboplatin + Gemcitabin, Erhaltungstherapie Avelumab	Abweichende Vergleichstherapie
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)

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 4.6 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 bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 25.07.2024 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche ProQuest/Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche der Cochrane Library. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in 4.6 beschrieben sind.

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

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

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

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

Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 22.07.2024 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal (ICTRP; <https://trialsearch.who.int>) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html) und im Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA, clinicaldata.ema.europa.eu). Die Suche im Studienregister clinicaltrials.gov wurde auf der Internetseite [clinical trials classic](http://clinicaltrials.classic.clinicaltrials.gov) ([classic.clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.classic.clinicaltrials.gov)) durchgeführt. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt. Für die Registersuche innerhalb des AMIce und dem Suchportal der EMA wurden nur die Suchtreffer überprüft, welche bereits in den anderen Registern identifiziert wurden. Die weitere Dokumentation der zugehörigen Suchstrategien der beiden Register ist gemäß Vorgaben des G-BA nicht erforderlich.

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

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

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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 25.07.2024. Hierbei wurden über die Wirkstoffe und Handelsnamen (Enfortumab Vedotin bzw. PADCEV™ und Pembrolizumab bzw. Keytruda®) nach relevanten Studien gesucht. Außerdem wurde nach dem Studiennamen (EV-302, Keynote-A39, KN-A39), der Protokollnummer (SGN22E-003) sowie den Registernummern (NCT04223856, EU-CTR 2019-004542-15) gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Nach Abschluss der Suche wurden alle Duplikate entfernt. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand der Titel und Abstracts identifiziert und im Volltext gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander überprüft. Die Volltexte wurden für beide Teilpopulationen separat anhand der jeweiligen Ein-

und Ausschlusskriterien bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden mittels Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifikationsmerkmalen (z. B. National Clinical Trial (NCT)-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien (je Teilpopulation) bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet.

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.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt. Die Angaben basieren auf den klinischen Studienberichten.

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des *Intention to Treat* (ITT)-Prinzips
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

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-

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.

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 vorliegende Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studie EV-302 werden gemäß den Vorgaben des G-BA im Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Da es sich bei der Studie EV-302 um eine RCT handelt, erfolgt dies nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie werden alle relevanten Studiendokumente einschließlich Studienprotokoll, Studienbericht und statistischer Analyseplan herangezogen (10-12).

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

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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Studie „EV-302“ wurde als einzige relevante Studie für die Nutzenbewertung identifiziert.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der pivotalen Studie EV-302 umfasst erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Für die Auswertung der Studienergebnisse werden zwei Teilpopulationen herangezogen, wobei die Teilpopulation a) Patienten einschließt, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und die Teilpopulation b) Patienten umfasst, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie ungeeignet sind.

Eine tabellarische Übersicht zu den demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika, die in der Studie EV-302 zu Studienbeginn erhoben worden sind, findet sich in Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der Studie-302

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Demographische Charakteristika	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Altersgruppe	n (%) < 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Ethnizität	n (%) Hispanoamerikaner oder Latino Nicht Hispanoamerikaner oder Latino Unbekannt Nicht angegeben

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)	
Ethnische Herkunft	Weiß Nicht-Weiß Amerikanischer oder Alaska Ureinwohner Asiate Afroamerikaner Eingeborener Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner Andere Mehrere Unbekannt Nicht gemeldet
Region	n (%) Nordamerika Europa Rest der Welt
Gewicht (kg)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Größe (cm)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
BMI- Kategorie (kg/m ²)	n (%) < 18,5 ≥ 18,5 - <25 ≥ 25 - < 30 ≥ 30 Unbekannt

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)	
Körperoberfläche (m ²)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
Leberfunktion	n (%) Normal Leicht eingeschränkt Moderat eingeschränkt Schwer eingeschränkt Unbekannt
Raucher-Status	n (%) ehemaliger Raucher Gegenwärtiger Raucher Nichtraucher Unbekannt
Medizinische Vorgeschichte	
ECOG PS	n (%) 0 1 2 Unbekannt
HbA1c (%)	Mittelwert (SD) Median Minimum Maximum
HbA1c-Kategorie (%)	n (%) < 5,7 ≥ 5,7 und < 6,5 ≥ 6,5 Unbekannt
Hämoglobin /g/dl)	n (%) < 10 ≥ 10
Bajorin Risikofaktoren ^a	n (%) 0 1 Unbekannt

Patientencharakteristika	Statistische Maße
Merkmale der Grunderkrankung	
Primärer Krankheitsursprung	n (%) Oberer Trakt: - Nierenbecken - Ureter - Niere Unterer Trakt: - Blase - Urethra Andere Unbekannt
Metastasen Kategorie	n (%) Viszerale Metastasen - Nebenniere - Blase - Knochen - Darm - Niere - Leber - Becken - Weichgewebe - Andere viszerale Metastasen Nur Lymphknotenmetastasen Keine Kategorie zutreffend
Biomarker	
Nectin-4 Expression, H-Score	Mittelwert (SD) Median Q1, Q3 Minimum Maximum
H-Score Kategorie	0 > 0 Unbekannt
PD-L1 Expression	n (%) Hoch (CPS \geq 10) Niedrig (CPS < 10)

Patientencharakteristika	Statistische Maße
<p>Quelle: Siehe Anhang 4-G</p> <p>a: Bajorin Risikofaktoren inkludieren viszerale Metastasen (Knochen, Lunge, Leber) und ECOG PS > 2. Patienten mit ECOG PS > 2 waren nicht für die Studie geeignet.</p> <p>Abkürzungen: BMI: <i>Body Mass Index</i>; CPS: <i>Combined positive Score</i>, Kombiniertes positiver Score; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; HbA1c: Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>; SD: <i>Standard Deviation</i>, Standardabweichung; UC: <i>Urothelial Cancer</i>, Urothelkarzinom</p>	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung und die Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)

Operationalisierung

Das OS war in der Studie EV-302 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung des Patienten bis zum Tod aus jeglichem Grund. In der Hauptanalyse wurden alle auftretenden Ereignisse bis zum Datenschnitt berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Behandlungsphase, der Nachbeobachtungsphase oder nach Abbruch der Behandlung aufgetreten sind. Für Sensitivitätsanalysen wird auf den Abschnitt 4.2.1 verwiesen.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Lebensdauer steht in direktem Zusammenhang mit der Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das PFS nach BICR (*Blinded Independent Central Review*) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation eines radiologischen Krankheitsfortschritts beurteilt nach RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) oder bis zum Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

Konnte bei einem Patienten weder eine Krankheitsprogression noch der Tod festgestellt werden, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Patienten, die eine neue Krebstherapie (mit Ausnahme einer Erhaltungstherapie) erhielten,

wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn der Krebstherapie zensiert. Patienten, für die nach dem Tag der Randomisierung keine radiologischen Beurteilungsdaten vorlagen, wurden am Tag der Randomisierung zensiert.

Durch die iRECIST-Leitlinien (*modified RECIST v1.1 for Immune-based Therapeutics*) musste eine Bestätigung der Krankheitsprogression stattfinden, um als Krankheitsprogression zu gelten. Diese wurden mit Hilfe der Begriffe iUPD (*Unconfirmed Immune Progressive Disease*; unbestätigte Progression) und iCPD (*Confirmed Immune Progressive Disease*; bestätigte Progression) beschrieben. Die Krankheitsprogression wurde über bildgebende Verfahren bestätigt. Diese sollten mindestens vier Wochen, aber nicht länger als acht Wochen nach einer iUPD durchgeführt werden.

Eine Krankheitsprogression galt als bestätigt, wenn eine weitere Zunahme der Tumorlast im Vergleich zur letzten Untersuchung festgestellt wurde. Dabei wurde die Größenzunahme von Zielläsionen, nicht-Zielläsionen sowie das Auftreten von neuen Läsionen berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Im vorliegenden AWG stehen den Patienten keine kurativen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung, sodass nur noch eine palliative Behandlung möglich ist. Ziel dieser palliativen Therapie ist, das Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich hinauszuzögern und dabei den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten so lange wie möglich zu erhalten. Eine Krankheitsprogression bedeutet das Voranschreiten des Patienten in eine nachfolgende Therapielinie (13), was eine Umstellung der Medikation, Einleitung eines neuen Therapieregimes oder Intensivierung der Therapie zur Folge hat. Diese Umstellung geht einher mit neuen oder verschärften Nebenwirkungen sowie einer Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Lebensqualität und der Prognose des Patienten (13-15).

Darüber hinaus ist auch die mentale Gesundheit der Patienten im vorliegenden AWG durch Depressionen und Ängste eingeschränkt. Die ständige Angst vor einer Krankheitsprogression stellt eine enorme Belastung für die erkrankten Patienten dar, sodass die Patienten im Anwendungsgebiet ein erhöhtes Suizidrisiko aufweisen (16).

Entsprechend bewertet die EMA die Relevanz von PFS für Patienten: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient*“ (17). Zu diesem Ergebnis kommt auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), die den Endpunkt PFS als für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkt bewertet (18). Aus diesen Gründen ist der Endpunkt PFS im vorliegenden AWG als patientenrelevant einzustufen.

Ansprechen

Operationalisierung

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte anhand der Endpunkte Gesamtansprechen (*Overall Response*, ORR), komplette Remission (*Complete Response*, CR), Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR) und der Krankheitskontrolle (*Disease Control*, DCR).

Tabelle 4-8: Kriterien für die Bewertung des Ansprechens RECIST v.1.1:

Endpunkt	Kriterien
Komplette Remission (CR)	Verschwinden aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten müssen in der kurzen Achse auf < 10 mm verkleinert sein.
Partielle Remission (PR)	Eine ≥ 30 -prozentige Abnahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen, wobei die Summe der Durchmesser zu Baseline als Referenz dient.
Krankheitsprogression (PD)	Eine Zunahme der Summe der Durchmesser der Läsionen um mindestens 20 %, wobei die kleinste in der Studie ermittelte Summe der Läsionen als Referenz dient (dies schließt die Summe zu Studienbeginn ein, wenn diese die Kleinste ist, die in der Studie ermittelt wurde). Zusätzlich zu der relativen Zunahme von 20 % muss die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 0,5 cm aufweisen. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen gilt ebenfalls als Progression.
Stabile Erkrankung (StD)	Weder ausreichendes Schrumpfen der Läsionen, um als partielles Ansprechen zu gelten, noch ausreichende Zunahme, um als Krankheitsprogress zu gelten, wobei die kleinsten Summendurchmesser der Läsionen während der Studie als Referenz dienen.
Abkürzungen: CR: <i>Complete Response</i> , komplette Remission; PD: <i>Progressive Disease</i> , Krankheitsprogression; PR: <i>Partial Response</i> , Partielle Remission; StD: <i>Stable Disease</i> , Stabile Erkrankung	

Gesamtansprechen: Das Gesamtansprechen war definiert als ein bestätigtes vollständiges (*Complete Response*, CR) oder partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR) gemäß RECIST v1.1. Es wurden nur Bewertungen des Ansprechens vor der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (*Progressive Disease*, PD) oder nachfolgenden Krebstherapien berücksichtigt. Damit ein Ansprechen als bestätigt galt, musste das nachfolgende Ansprechen mindestens vier Wochen nach dem ersten Ansprechen erfolgen. Bei Patienten, die keine bestätigte CR oder PR und auch keine PD hatten, wurde das beste Gesamtansprechen als stabile Erkrankung (*Stable Disease*, StD) definiert, sofern der Patient mindestens eine Ansprechbewertung von CR/PR/StD mindestens sechs Wochen nach dem Randomisierungsdatum aufwies.

Komplette Remission: Gemäß den Kriterien (Tabelle 4-8) wurden nur Patienten betrachtet, die ein komplettes Ansprechen vorwiesen.

Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens war definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten objektiven Ansprechen (CR oder PR, das anschließend bestätigt wird) und der ersten dokumentierten PD gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. In die Dauer des Ansprechens wurden nur Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR gemäß RECIST v1.1) einbezogen.

Krankheitskontrolle: Die Krankheitskontrolle war definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR, PR oder StD) gemäß RECIST v1.1. Patienten, bei denen nach Baseline kein Ansprechen festgestellt wurde, wurden zum Studienende, Todesdatum, oder Datenschnitt zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat. Es wurden nur Bewertungen des Ansprechens vor der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder nachfolgenden Krebstherapien berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Das Ansprechen auf die verabreichte Therapie und damit das Erreichen einer Remission, komplett oder partiell, bzw. das Verhindern einer Krankheitsprogression, ist eines der primären Ziele der Behandlung und die Voraussetzung für eine verbesserte Prognose der Patienten. Wenn Patienten auf die Therapie nicht ansprechen, spricht man von einem Therapieversagen. Dies geht unmittelbar mit dem Fortschreiten des Patienten in die nachfolgende Therapielinie und der Einleitung einer neuen Therapie einher (15).

Des Weiteren hat ein Ansprechen auf die verabreichte Therapie durch die Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome einen direkten, spürbaren und positiv empfundenen Nutzen für die Patienten (19). Das Ansprechen ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt (19).

Schmerzen anhand des BPI-SF

Operationalisierung

Der BPI-SF ist ein etablierter Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrads von Schmerzen und ihrer Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit speziell im Rahmen klinischer Studien. Im Fragebogen wurden Selbsteinschätzungen anhand der jeweiligen Fragen auf einer Likert-Skala von 0-10 Punkten angegeben, wobei höhere Werte auf schlechtere Ergebnisse hinweisen. Schlimmste Schmerzen, Schmerzintensität und die Beeinträchtigung durch Schmerzen (Interferenzereignisse) wurden als Steigerungen von ≥ 2 gegenüber dem Wert zu Baseline definiert.

Der Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) wurde folgendermaßen ausgewertet:

1. Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden, erfasst durch Frage 3 des BPI-SF
2. Durchschnittliche Schmerzintensität, erfasst durch die Fragen 3-6 des BPI-SF
3. Durchschnittliche Beeinträchtigung durch Schmerzen, erfasst durch Frage 9 a-g des BPI-SF
4. Einführung einer neuen Opioid-Medikation zur Schmerzbehandlung, sowie

Schmerzprogression: ein zusammengesetzter Endpunkt aus 1. (schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden) und 4. (Einführung einer neuen Opioid-Medikation).

Patientenrelevanz

Die Vermeidung von Schmerzen bzw. einer relevanten Verschlechterung von Schmerzen sind wesentliche Therapieziele bei der Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten UC. Schmerzen sind maßgeblich für die Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Ausgrenzung der Patienten beim täglichen Leben verantwortlich (20). Schmerzen beeinflussen daher direkt die vom Patienten empfundene Krankheitslast. Der BPI-SF wird vom G-BA als valides Instrument zur Messung des Schmerzes angesehen und wurde regelhaft zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (21). Der Endpunkt Schmerzen anhand des BPI-SF ist daher patientenrelevant.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Zur Bewertung der Symptomatik wurde in der Studie EV-302 der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen.

Der EORTC QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete patientenberichtete Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und der Lebensqualität in onkologischen Studien. Er besteht aus insgesamt 30 Fragen, die einer Skala zum globalen Gesundheitszustand (Werte 1–7), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und sechs einzelnen Items zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) zugeordnet werden können (Werte 1–4).

Die Bewertungen der Patienten wurden mit einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben, mit der Ausnahme des globalen Gesundheitsstatus, bei welcher mittels einer 7-Punkte-Skala (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „exzellent“) der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität eingeschätzt werden kann. Diese Punktzahlen werden mittels linearer Transformation in eine Skala überführt, die von 0-100 reicht. Eine hohe Punktzahl im Fragebogen QLQ-C30 in der Globalskala und in den Funktionsskalen ist positiv zu bewerten, während eine hohe Punktzahl in den Symptomskalen negativ zu bewerten ist.

Im Rahmen dieses Fragebogens wird eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gegenüber Baseline auf der Skala von 0-100 als klinisch relevant angesehen. Dies wird auch von Seiten des G-BA als geeignete Responseschwelle bezeichnet (22).

Patientenrelevanz

Beim nicht resezierbarem oder metastasierten UC handelt es sich um eine konsumierende Erkrankung, bei der es vorwiegend zu Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche, starkem Gewichtsverlust und Schmerzen kommt. Diese Symptome werden durch die Primärerkrankung sowie durch die auftretenden Metastasen im vorliegenden Anwendungsgebiet verursacht. Außerdem kommt es bei den erkrankten Patienten zu diversen Nebenwirkungen durch die verabreichte Behandlung (13, 15). So führt die Behandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall (23). Da es sich beim

nicht resezierbaren oder metastasierten UC um eine palliative Behandlungssituation handelt, ist die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands der Patienten und das maximale Hinauszögern des Krankheitsprogress und der damit verbundenen Verschlechterung der Symptomatik ein elementares Therapieziel (13, 15). Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der Symptomatik und der Lebensqualität, das vom G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde. (24, 25).

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Für die Studie EV-302 wurde die EQ-5D VAS im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen, um den Gesundheitszustand zu erfassen.

Bei dem *EQ-5D 5 level* (EQ-5D-5L) handelt es sich um ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (*Visual Analogue Scale*, VAS). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Dimensionen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Im zweiten Teil quantifizieren die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS, welche von 0-100 (= schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht. Für den EQ-5D VAS wird eine Veränderung von mindestens 15 Punkten gegenüber Baseline als relevant angesehen (1).

Für die Studie EV-302 wurde nur die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen, da nur diese eine Aussage über den allgemeinen Gesundheitszustand zulässt.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D VAS ist seitens des G-BA als patientenrelevant anerkannt (24, 25).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EV-302 anhand des validierten EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Eine Beschreibung der Bestandteile dieses Fragebogens befindet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30“.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Dimensionen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“,

„Emotionale Funktion“ und „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens heranzogen.

Im Rahmen dieses Fragebogens wird eine Veränderung von mindestens zehn Punkten auf der Skala von 0-100 als klinisch relevant angesehen. Dies wird auch von Seiten des G-BA als geeignete Responseschwelle bezeichnet (22).

Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 ist seitens des G-BA als patientenrelevant anerkannt und wird regelhaft zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (26).

Sicherheit

Operationalisierung

Die Häufigkeit von UE und SUE wird nach der SOC und der PT) des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) zusammengefasst.

Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein neu auftretendes oder sich verschlimmerndes unerwünschtes Ereignis nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine Behandlung mit Pembrolizumab stattgefunden hat.

Folgende Sicherheitsendpunkte wurden im Rahmen der Studie EV-302 erhoben. Eine detaillierte Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

- UE inkl. SOC und PT
- Nicht-schwere UE (CTCAE Grad < 3)
- Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3), inkl. SOC und PT
- Schwerwiegende UE inkl. SOC und PT
- UE, die zu Abbruch der Studienmedikation führten inkl. SOC und PT
- UEBI: periphere Neuropathie, Augenerkrankungen, Hyperglykämie, Hautreaktionen, infusionsbedingte Reaktionen und immunvermittelte und infusionsbedingte Reaktionen

Patientenrelevanz

Sicherheitsendpunkte sind zur Bewertung eines neuen Arzneimittels patientenrelevant. Unerwünschte Ereignisse können zur Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Unerwünschte Wirkungen können dabei sowohl Komplikationen durch die Behandlung oder auch den Progress der Grunderkrankung beinhalten (1).

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Analysesets

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte, in Übereinstimmung mit der zVT, anhand zweier Teilpopulationen: Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (umgesetzt durch mITT1 (*modified Intention to Treat*) bzw. mSAF1 (*modified Safety Analysis Set*) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (umgesetzt durch mITT2 bzw. mSAF2). Da die Randomisierung u. a. stratifiziert nach Cisplatin-Eignung erfolgte, hat die getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Auf Grundlage der Analysesets mITT1 und mITT2 wurden alle Wirksamkeitsanalysen durchgeführt, während die Analysesets mSAF1 und mSAF2 für alle Sicherheitsanalysen herangezogen wurden.

Tabelle 4-9: Analysesets nach Teilpopulation

Population	mITT	mSAF
Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	Das mITT1 Analyseset schließt alle randomisierten Patienten ein, die gemäß Stratifizierungsfaktor für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. Patienten werden nach dem bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.	Das mSAF1 umfasst alle Patienten, die gemäß Stratifizierungsfaktor für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Wenn ein Patient während eines Teils des Behandlungszeitraums eine falsche Studienbehandlung erhielt, wurde der Patient unter dem Behandlungsarm mit der größeren Anzahl von erhaltenen Zyklen analysiert.
Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind	Das mITT2 Analyseset schließt alle randomisierten Patienten ein, die gemäß Stratifizierungsfaktor für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind. Patienten werden nach dem bei Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.	Das mSAF2 umfasst alle Patienten, die gemäß Stratifizierungsfaktor für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Wenn ein Patient während eines Teils des Behandlungszeitraums eine falsche Studienbehandlung erhielt, wurde der Patient unter dem Behandlungsarm mit der größeren Anzahl von erhaltenen Zyklen analysiert.
Abkürzungen: mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i>		

Tabelle 4-10: Anzahl der Patienten je Analyseset

Analyseset	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab	Platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin
mITT1	240 Patienten	242 Patienten
mITT2	202 Patienten	202 Patienten
mSAF1	239 Patienten	236 Patienten
mSAF2	201 Patienten	197 Patienten
Quelle: Anhang 4-G Abkürzungen: mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i>		

Datenschnitt

Für die Studie EV-302 liegt der primäre Datenschnitt (mit der finalen Analyse) vom 08.08.2023 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 358 OS-Ereignisse eingetreten. Laut statistischem Analyseplan wurden Auswertungen für die dualen primären Endpunkte PFS und OS durchgeführt, für die sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Interventionsarms ergaben (10, 11). Gemäß präspezifizierten Vorgaben gelten die Analysen basierend auf dem primären Datenschnitt daher als finale Analysen, sowohl für PFS als auch für OS (11). Die konfirmatorische Testung nach Prüfplan der Studie ist damit abgeschlossen.

Auswertung der Endpunkte

Die statistischen Methoden umfassen deskriptive Auswertungen und TTE-Analysen. Alle statistischen Vergleiche werden unter Verwendung eines zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ohne Multiplizitätsadjustierung durchgeführt. Die Nullhypothese lautet immer „kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen“ im Vergleich zur zweiseitigen Alternativhypothese, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.

Wirksamkeitsendpunkte und PROs

Die dargestellten Wirksamkeitsendpunkte sowie die patientenberichteten Endpunkte (*Patient-reported Outcomes*, PROs) wurden anhand der mITT-Analysesets für beide Teilpopulationen ausgewertet. Eine detaillierte Darstellung der je Endpunkt durchgeführten Analysen findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Ereigniszeitanalysen

Für die Ereigniszeitanalysen wurden die Gesamtzahl der Patienten in der Analyse, die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einem Ereignis, die Anzahl und der Prozentsatz der zensierten Patienten, die mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (inkl. 95 %- KI), das HR, inkl. 95 %-KI) und der p-Wert aus dem Log-Rank-Test ermittelt. Darüber hinaus wurden für jeden Endpunkt und jede Subgruppe mit einem signifikanten Interaktionstest ($\alpha = 0,05$) Kaplan-Meier-Plots erstellt.

Die mediane Überlebenszeit sowie ergänzend die Wahrscheinlichkeit, bis zu einem gewissen Zeitpunkt (z. B. 12 oder 24 Monate) ereignisfrei zu bleiben, wurden mit der Kaplan-Meier-

Methode berechnet. Das HR wurde mittels stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression unter Einbeziehung der Stratifizierungsfaktoren PD-L1-Expression (hoch versus niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend versus nicht-vorliegend) berechnet. Der p-Wert wurde anhand einer stratifizierten Log-Rank-Teststatistik ermittelt.

Eine Cox-Proportional-Hazard-Modellierung wurde nur dann versucht, wenn es in jeder Behandlungsgruppe mindestens ein Ereignis gab. War dies nicht der Fall, wurde n. b. (nicht berechenbar) angegeben. Bei Konvergenzproblemen aufgrund geringer Ereigniszahlen wurde eine unstratifizierte Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen (Endpunkt OS)

Im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie ist in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich, sofern Patienten progressionsfrei sind (27). Dies spiegelt sich auch in der seitens G-BA definierten zVT wider (siehe Abschnitt 3.1; Modul 3A).

Die Studie EV-302 ist grundsätzlich zur Ableitung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet geeignet (vergleiche auch Abschnitt 4.2.5.1). Die Auswertungen in Abschnitt 4.2.1 zeigen, dass 97,5 % der Patienten in Teilpopulation a) bzw. b) der Hauptbestandteil der Behandlung im Vergleichsarm, d. h. eine platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin, erhalten haben. In Hinblick auf eine zusätzlich mögliche Erhaltungstherapie mit Avelumab war zum Zeitpunkt des Datenschnitts in 88,8 % und 88,6 % der Patienten in Teilpopulation a) bzw. b) entweder die zVT korrekt umgesetzt oder das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht, wovon bei 48 und 30 Patienten (19,8 % und 14,9 % aller Patienten in der entsprechenden Teilpopulation) das Ausbleiben einer Erhaltungstherapie mit Avelumab ohne Konsequenz auf das Gesamtüberleben war. Maximal 21 und 18 Patienten (8,7 % und 8,9 % aller Patienten in der entsprechenden Teilpopulation) hätten durch eine mögliche Erhaltungstherapie mit Avelumab ein potenziell anderes Behandlungsergebnis im Gesamtüberleben erreichen können.

In der Gesamtschau haben 97,5 % der Patienten in beiden Teilpopulationen den Hauptbestandteil der zVT, d. h. die platinhaltige Chemotherapie, erhalten, und in > 88 % der Patienten wurde auch eine zusätzlich mögliche Erhaltungstherapie entweder korrekt umgesetzt oder dessen ungeachtet das bestmögliche Behandlungsergebnis erreicht.

Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse im Hinblick auf den möglichen Effekt einer Erhaltungstherapie mit Avelumab auf das Gesamtüberleben in dem Patientenkollektiv weiter zu untersuchen, die grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, aber keine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten hatten, wurden umfassende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Im Einklang mit der Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der pivotalen Studie JAVELIN Bladder 100, die auch als maßgebliche Evidenz in der entsprechenden frühen Nutzenbewertung herangezogen wurde (7), wurde die Eignung für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab wie folgt definiert:

- mindestens vier Zyklen der platinhaltigen Chemotherapie abgeschlossen (2, 6)
- mindestens eine stabile Erkrankung bei Abschluss der Chemotherapie (Visite zum Ende der Chemotherapie-Behandlung gemäß Ablaufplan der Studie (2, 6))
- innerhalb von zehn Wochen nach Verabreichung der letzten Chemotherapie-Dosis kein Krankheitsprogress sowie nicht verstorben (es sei denn, sie wurden vor Eintreten eines Ereignisses mit Avelumab behandelt (6, 7)).

Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung zum Todeszeitpunkt):

In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert (d. h. Todesfälle im Vergleichsarm werden nicht als Ereignis gewertet). Einerseits wird dadurch die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Vergleichsarm systematisch unterschätzt. Andererseits bekommen Ereignisse, die unter den unter Risiko verbleibenden Patienten auftreten (d. h. insbesondere Patienten, die mit Avelumab behandelt wurden), ein höheres Gewicht.

Für Patienten, die für Avelumab grundsätzlich geeignet waren, es nicht erhielten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wäre durch eine potenzielle Verabreichung von Avelumab keine Verbesserung im Hinblick auf das Gesamtüberleben möglich gewesen. Diese verblieben in der Analyse und wurden zum Datenschnitt zensiert. Patienten, die nicht für Avelumab geeignet waren, gingen analog unverändert in die Analysen ein.

Sensitivitätsanalyse 2 (Zensierung zum Datenschnitt):

In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dies entspricht der konservativsten Annahme, die für dieses Kollektiv getroffen werden kann, da das Vorgehen gleichbedeutend einer Imputation als ‚überlebt‘ ist, unabhängig vom tatsächlichen oder hypothetisch erwartbaren Todeszeitpunkt.

Analog zu Sensitivitätsanalyse 1 wurden Patienten, die grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, es nicht erhielten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, zum Datenschnitt zensiert.

Sensitivitätsanalyse 3 (Modifiziertes Todesdatum):

In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es unter der pivotalen Avelumab-Studie JAVELIN Bladder 100 gezeigt wurde. Für das Kollektiv der Cisplatin-geeigneten Patienten ergab sich in JAVELIN Bladder 100 ein medianer Überlebensvorteil von 8,8 Monaten. Für das Kollektiv der Cisplatin-ungeeigneten Patienten ergab sich ein medianer Überlebensvorteil von 7,0 Monaten (28). Dieser mediane Vorteil wurde jeweils auf den tatsächlich beobachteten Todeszeitpunkt hinzugerechnet und ein hypothetisches modifiziertes Todesdatum ermittelt, das in die Analyse einging. Sofern das modifizierte Todesdatum vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts lag, wurde der Todesfall als Ereignis gewertet. Ergab sich ein modifiziertes Todesdatum, das nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts lag, wurde der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Analog zu den Sensitivitätsanalysen 1 und 2 wurden Patienten, die zwar grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, es nicht erhielten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, zum Datenschnitt zensiert.

Tabelle 4-11: Überblick zu Haupt- und Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben

Analyse	Analyse-set	Patienten, die für Avelumab geeignet waren und es erhalten haben ^a		Patienten, die für Avelumab geeignet waren und es nicht erhalten haben ^a	
		Patient verstorben	Patient zum Datenschnitt am Leben	Patient verstorben ^b	Patient zum Datenschnitt am Leben
Hauptanalyse	mITT1/ mITT2	Ereignis	Zensierung zum Datenschnitt	Ereignis	Zensierung zum Datenschnitt
Sensitivitäts-analyse 1	mITT1/ mITT2	Ereignis	Zensierung zum Datenschnitt	Zensierung zum Zeitpunkt des Todes	Zensierung zum Datenschnitt
Sensitivitäts-analyse 2	mITT1/ mITT2	Ereignis	Zensierung zum Datenschnitt	Als am Leben imputiert und Zensierung zum Zeitpunkt des Datenschnitts	Zensierung zum Datenschnitt
Sensitivitäts-analyse 3	mITT1/ mITT2	Ereignis	Zensierung zum Datenschnitt	Mit modifiziertem Todeszeitpunkt imputiert ^c	Zensierung zum Datenschnitt

a: Die Definitionen treffen nicht auf die Hauptanalyse zu.
b: Patient verstorben, nachdem Kriterien für Eignung für Avelumab gemäß JAVELIN Bladder 100 erfüllt worden waren (d. h. der Tod trat mindestens zehn Wochen nach der letzten Chemotherapie ein). Patienten, die vor diesem Zeitpunkt gestorben sind, gelten nicht als für Avelumab geeignet.
c: Patienten wurden als Event imputiert, wenn das modifizierte Todesdatum \leq Datenschnittzeitpunkt war, Patienten wurden zensiert, wenn das modifizierte Todesdatum $>$ Datenschnittzeitpunkt war.
Abkürzungen: mITT: *modified Intention to Treat*

Sicherheitsendpunkte

Alle Sicherheitsendpunkte wurden für jedes mSAF-Analyseset getrennt analysiert. Die Analysen wurden als Ereigniszeitanalysen durchgeführt, wobei grundsätzlich derselbe Ansatz wie zuvor beschrieben verwendet wurde. Um Konvergenzproblemen (insbesondere auf PT-Ebene) sowie dem Ausschluss von Patienten aufgrund fehlender Kovariaten vorzubeugen und ein einheitliches Vorgehen bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte zu gewährleisten, wurden abweichend unstratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Modelle und unstratifizierte Log-Rank-Tests verwendet. Entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage wurde eine Auswahl von Auswertungen nach SOC und PT dargestellt, wenn sie mindestens Regel 1 oder Regel 2 aus Tabelle 4-12 erfüllten bzw. erfolgte für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, vollständig deskriptiv. Sicherheitsendpunkte zu UEBI wurden unabhängig von den oben genannten Regeln dargestellt. Für Details zu Subgruppenanalysen wird auf Abschnitt 4.2.5.5 verwiesen.

Tabelle 4-12: Regeln zur Darstellung dichotomer Sicherheitsendpunkte nach SOC und PT

Ereigniskategorie	Regel 1	Regel 2
Alle UE	Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten.	Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten.
SUE Schwere UE	Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Arm auftraten.	
Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Sicherheitsendpunkte, die UEBI betrafen, wurden unabhängig von den oben genannten Regeln nach Schweregrad dargestellt.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Eine detaillierte Darstellung der für das Dossier zur frühen Nutzenbewertung durchgeführten Sensitivitätsanalysen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3

Für weitere Sensitivitätsanalysen im Rahmen des klinischen Studienprogramms, die für das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren nicht relevant sind, wird auf den Studienbericht verwiesen (11).

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.

In der Studie EV-302 wurden die in Tabelle 4-13 unterstützenden, a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Endpunkte OS, PFS und Gesamtansprechen durchgeführt. Der Tabelle 4-14 lassen sich die pro Endpunkt durchgeführten Subgruppenanalysen entnehmen, die im Rahmen dieses Dossiers zur frühen Nutzenbewertung durchgeführt worden sind.

Tabelle 4-13: a priori geplante Subgruppenanalysen in der Studie EV-302

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Alter	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
Region	Nordamerika, Europa, Rest der Welt
Geschlecht	Weiblich, männlich
Ethnische Herkunft	Weiß, nicht-weiß
ECOG Performance Status zur Baseline	0, 1-2
Viszerale Metastasen	Ja oder nein (nur Lymphknotenmetastasen)
Primäre Tumorlokalisation	Oberer Trakt oder unterer Trakt
Nierenfunktion	Normal, milde Einschränkung, moderate Einschränkung, schwere Einschränkung
PD-L1-Expression	hoch: (CPS ≥ 10) niedrig: (CPS < 10)
Lebermetastasen	vorhanden, nicht vorhanden
Metastasenkategorie	viszerale Metastasen, nur Lymphknoten Metastasen
Lokalisation des Primärtumors	oberer Trakt, unterer Trakt
Cisplatin Eignung ^a	geeignet oder ungeeignet
Quelle: (10)	

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
a: Da gemäß G-BA Beratung eine getrennte Auswertung innerhalb der Teilpopulationen auf Basis der Cisplatin-Eignung erfolgte, entfiel diese Subgruppenanalyse.	
Abkürzungen: CPS: <i>Combined positive Score</i> , Kombiniertes positiver Score; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; PD-L1: <i>Programmed Death Ligand 1</i>	

Tabelle 4-14: Durchgeführte Subgruppenanalysen pro Endpunkt

	OS	PFS	Ansprechen	PROs ^a	Sicherheit
PD-L1 Expression (niedrig: CPS < 10, hoch: CPS ≥ 10)	X	X	X	-	-
Lebermetastasen (vorhanden, nicht vorhanden)	X	X	X	X	X
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)	X	X	X	X	X
Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt)	X	X	X	X	X
Geschlecht (männlich, weiblich)	X	X	X	X	X
Ethnische Herkunft (weiß, nicht weiß)	X	X	X	-	-
ECOG Performance Status (0, 1-2)	X	X	X	-	-
Metastasen (viszerale Metastasen, nur Lymphknotenmetastasen)	X	X	X	X	X
Primäre Tumorlokalisation (Oberer Trakt oder unterer Trakt)	X	X	X	-	-
Nierenfunktion (normal, milde Einschränkung, moderate Einschränkung, schwere Einschränkung)	X	X	X	-	-
X: Subgruppenanalyse wurde durchgeführt					
a: Erhobene PROs: Schmerzen (BPI-SF), EQ-5D-5L VAS, Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30					
Abkürzungen: CPS: <i>Combined positive Score</i> , Kombiniertes positiver Score, ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EQ-5D-5L VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five Level-Scale, Visual Analogue Scale</i> ; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; PD-L1: <i>Programmed Death.Ligand 1</i> ; PFS: <i>Progression-free Survival</i> , progressionsfreies Überleben					

Subgruppenanalysen wurden nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppenebene mindestens zehn Patienten umfasste und mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppenkategorie aufgetreten waren. Patienten, die keiner vordefinierten Subgruppe zugeordnet werden konnten, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die Subgruppenanalyse erfolgte im Allgemeinen nach der in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen Methodik. Wenn eine Subgruppe ein Stratifikationsfaktor war, wurden die stratifizierten Modelle für die bzw. den verbleibenden Faktor(en) adjustiert. Das Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde durch einen Interaktionsterm bestehend aus Behandlung und Subgruppe ergänzt. Der Wald-Test-p-Wert des Interaktionsterms Behandlung und Subgruppe wurde dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurven wurden für alle Subgruppenanalysen erstellt, wenn die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikant war.

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

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.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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).*

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-15: 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
EV-302	ja	ja	Laufend	Beginn: 30.03.2020 Primärer Datenschnitt: 08.08.2023 (entspricht finaler Analyse) Voraussichtliches Studienende: 30.11.2027	Arm A: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab; Pembrolizumab Arm B: Platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin je nach Eignung der Patienten) + Gemcitabin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Das Datum des Studienstatus hat den Stand 25.07.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

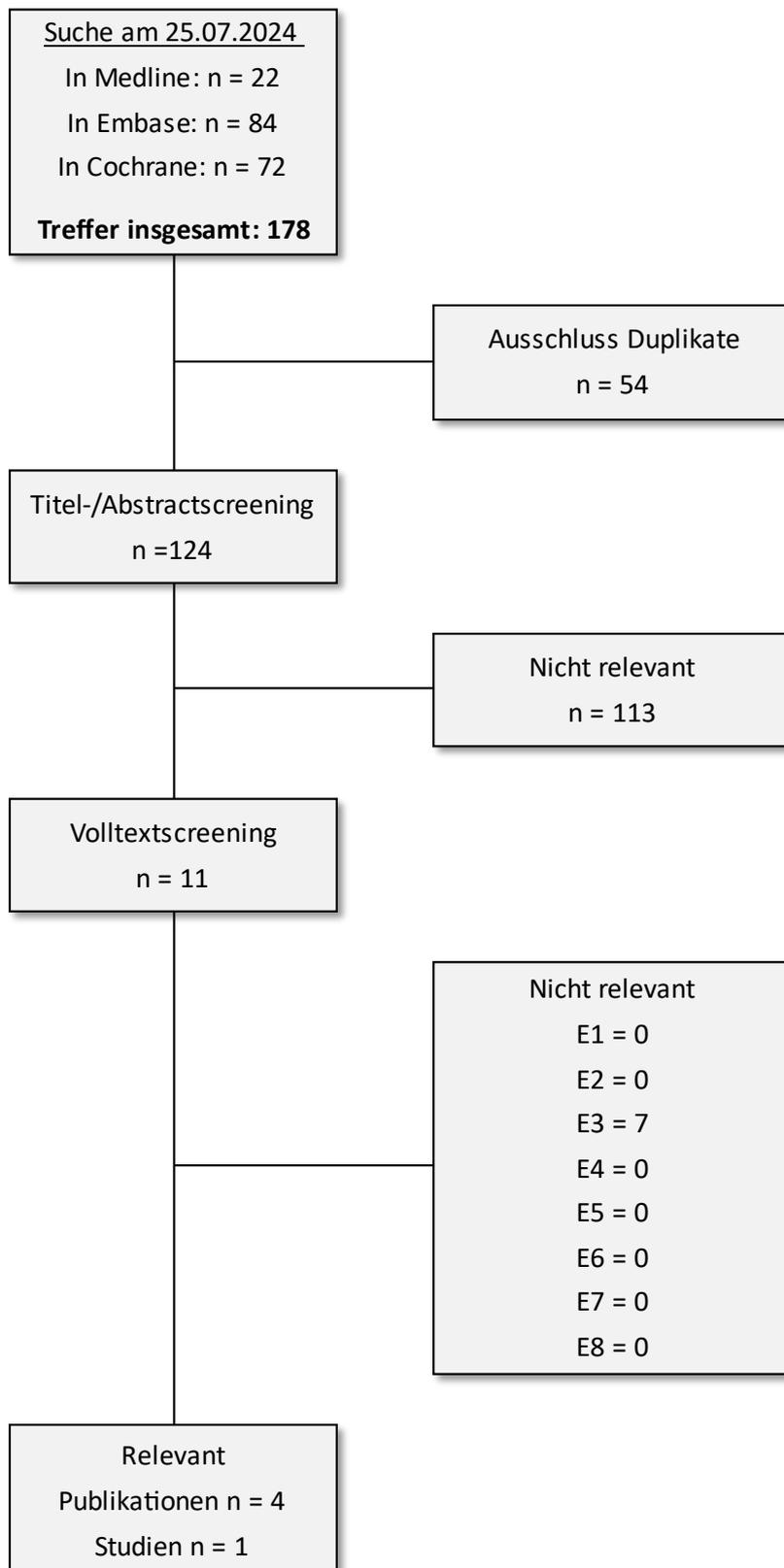


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 25.07.2024 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane durchgeführt. Insgesamt ergaben sich 178 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (N = 54) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (N = 113), wurden insgesamt elf Publikationen im Volltext gesichtet und vier Publikationen, zugehörig zu einer Studie, als relevant bewertet.

Relevante Studie

EV-302

Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England journal of medicine*. 2024;390(10):875-88. (29)

Nct. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223856>. 2020. (30)

Euctr HU. An open-label clinical trial evaluating enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004542-15-HU>. 2020. (31)

ChiCtr. 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. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300069410>. 2023. (32)

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 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-17: 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)
EV-302	ClinicalTrials.gov: NCT04223856 (33) EU Clinical Trials Register: 2019-004542-15 (34) ICTRP Search Portal: EUCTR2019-004542-15-NL (35) NCT04223856 (36) ChiCTR2300069410 (37)	Ja	Ja	Laufend (Ergebnisse liegen bereits vor)
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 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche zu den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken wurde am 22.07.2024 durchgeführt.

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 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
EV-302	Keine relevanten Ergebnisse identifiziert.	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche zu den relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA wurde am 22.07.2024 durchgeführt.

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 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
EV-302	Ja	Ja	Nein	Ja	ClinicalTrials.gov: NCT04223856 (33) EU Clinical Trials Register: 2019-004542-15 (34) ICTRP Search Portal: EUCTR2019-004542-15-NL (35) NCT04223856 (36) ChiCTR23000694 10 (37)	Ja (29)
<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 4-20: 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
EV-302	RCT, Phase III, offene Studie	Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem, nicht resezierbaren oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen	Arm A: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab (N = 442) Arm B: Platinhaltige Chemotherapie plus Gemcitabin (N = 444)	Behandlung in 21- tägigen Zyklen: Arm A: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab; Pembrolizumab für maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre), Enfortumab Vedotin ohne Begrenzung der Zyklenzahl Arm B: Platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin je nach Eignung der Patienten) + Gemcitabin für maximal sechs Zyklen Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Avelumab nach ärztlichem Ermessen.	Multizentrische Studie u. a.: Europa (Deutschland, Frankreich, Polen, Spanien, Italien Niederlande, Belgien, Spanien, Ungarn, Italien, Schweiz, Tschechien), USA, Kanada, UK, Argentinien, Australien.	Duale primären Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • ORR • DOR • DCR • BPI-SF • EQ-5D-5L VAS • Globaler Gesundheitsstatus/ Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) • Sicherheit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Primärer Datenschnitt: 08.08.2023 (entspricht finaler Analyse)		
Quelle: (11, 12) Abkürzungen: BICR: <i>Blinded International Central Review</i> ; BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory- Short Form</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale Five Level-Scale</i> ; DCR: <i>Duration of Response</i> , Dauer des Ansprechens; DOR: <i>Duration of Response</i> , Dauer des Ansprechens N: Anzahl der Patienten; ORR: <i>Overall Response</i> , Gesamtansprechen, OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; PFS: <i>Progression-free Survival</i> , progressionsfreies Überleben; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> , randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; u. a.: unter anderem; UK: United Kingdom; USA: United States of America; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> , visuelle Analogskala						

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab	Platin-haltige Chemotherapie + Gemcitabin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EV-302	<p>Enfortumab Vedotin wurde als intravenöse Infusion über ca. 30 min in einer Dosierung von 1,25 mg/kg an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht.</p> <p>Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wurden mit der erlaubten Maximaldosis von 125 mg behandelt.</p> <p>Pembrolizumab wurde als intravenöse Infusion über ca. 30 min an Tag 1 (30 min nach Enfortumab Vedotin) in einer Dosierung von 200 mg verabreicht.</p> <p>Pembrolizumab durfte maximal für 35 Zyklen verabreicht werden (ca. zwei Jahre). Die Zyklenzahl von Enfortumab Vedotin war nicht begrenzt.</p>	<p>Als platinhaltige Therapie erhielten die Patienten je nach Eignung entweder Cisplatin oder (bei Nicht-Eignung) Carboplatin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin wurde intravenös in einer Dosierung von 70 mg/m² an Tag 1 über eine Stunde oder nach der im jeweiligen Land geltenden Fachinformation verabreicht. • Carboplatin wurde intravenös in einer Dosierung von AUC 4,5 oder 5 an Tag 1 über eine Stunde oder nach im jeweiligen Land geltenden Fachinformation verabreicht. <p>Gemcitabin wurde als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 1000 mg/m² verabreicht.</p> <p>Gemcitabin + die jeweilige platinhaltige Therapie wurde für maximal sechs Zyklen verabreicht.</p>	<p>Cisplatin und Carboplatin wurden jeweils mit entsprechender Vor- und Nachhydratation verabreicht.</p> <p>Alle Begleittherapien, die zu einem besseren Wohlbefinden der Patienten gemäß Einschätzung des Prüfarztes beitragen konnten, waren erlaubt, es sei denn sie waren ausdrücklich nicht erlaubt (z. B. Strahlentherapie, Chemotherapie oder Immuntherapie).</p> <p>Im Zuge eines entsprechenden Ansprechens, durfte eine operative Resektion mit kurativer Intention unter Absprache mit dem medizinischem Beisitzer der Studie erfolgen.</p> <p>Die Gabe von Antiemetika war erlaubt und konnte bei Patienten, die eine platinhaltige Therapie erhielten gemäß der Richtlinien der Institution verabreicht werden.</p> <p>Wirksame Schmerzmittel durften in Absprache mit dem medizinischen Beisitzer verabreicht werden</p> <p>Begleitmedikationen mit starker erwartbarer Interaktion mit einem der Studienmedikamente sollten eng überwacht werden</p>

Studie	Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab	Platin-haltige Chemotherapie + Gemcitabin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		Nach Ermessen des Arztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation konnten die Patienten, die nicht progredient waren, nach Abschluss der Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten.	
Quellen: (3, 11, 12) Abkürzungen: AUC: <i>Area under the Curve</i> , Fläche unter der Kurve			

Die Studienpopulation der Studie EV-302 umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinientherapie mit einem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. Eine detaillierte und vollständige Übersicht aller Ein- und Ausschlusskriterien in der Studie EV-302 findet sich in Anhang 4-E.

Entsprechend der Festlegung der zVT gemäß G-BA-Beratungsgespräch vom 31.08.2023 (2) werden im Rahmen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit der platinhaltigen Vergleichstherapie betrachtet. Zum einen handelt es sich um Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; zum anderen um Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind. Diese Unterteilung in zwei Teilpopulationen wurde mittels getrennter Analysesets umgesetzt.

In den Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 sind die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika beider Teilpopulationen dargestellt.

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation: Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	EV + Pem (N = 240)	Cis + Gem (N = 242)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	198 (82,5 %)	185 (76,4 %)
Weiblich	42 (17,5 %)	57 (23,6 %)
Alter (in Jahren)		
n	240	242
MW (SD)	65,35 (8,91)	64,65 (9,48)
Median	66,0	65,0
Altersbereich	37,0- 85,0	22,0- 85,0
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	105 (43,8 %)	106 (43,8 %)
≥ 65 Jahre	135 (56,3 %)	136 (56,2 %)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Weiß	166 (69,2 %)	149 (61,6 %)
Nicht-weiß	74 (30,8 %)	93 (38,4 %)
Ethnizität, n (%)		
Hispanoamerikaner oder Latino	26 (10,8 %)	25 (10,3 %)
Nicht-Hispanoamerikaner oder Latino	192 (80,0 %)	186 (76,9 %)
Unbekannt	8 (3,3 %)	9 (3,7 %)
Nicht gemeldet	14 (5,8 %)	22 (9,1 %)
Region, n (%)		
Europa	98 (40,8 %)	102 (42,1 %)
Nordamerika	57 (23,8 %)	51 (21,1 %)
Rest der Welt	85 (35,4 %)	89 (36,8 %)
BMI (kg/m²)		
Anzahl	240	241
MW (SD)	26,61 (4,55)	26,92 (5,34)
Median	26,0	26,4
Bereich	16,1- 42,3	15,6- 46,0
BMI-Kategorie (kg/m²)		
< 18,5	5 (2,1 %)	8 (3,3 %)
≥ 18,5 bis < 25	95 (39,6 %)	91 (37,8 %)
≥ 25 bis < 30 ²	85 (35,4 %)	85 (35,3 %)

	EV + Pem (N = 240)	Cis + Gem (N = 242)
≥ 30	55 (22,9 %)	57 (23,7 %)
Unbekannt	0	1
Größe (cm)		
n	240	241
MW (SD)	170,62 (9,83)	169,90 (9,19)
Median	171,0	170,0
Größbereich	143,0- 198,0	147,3- 199,2
Gewicht (kg)		
n	240	242
MW(SD)	77,76 (16,07)	78,21 (18,68)
Median	76,6	76,3
Gewichtsbereich	36,5- 136,0	39,0- 157,9
Gewichtsguppe (kg)		
≤ 100	221 (92,1 %)	215 (88,8 %)
> 100	19 (7,9 %)	27 (11,2 %)
Körperoberfläche (m²)		
n	240	241
MW(SD)	1,91 (0,23)	1,91 (0,26)
Median	1,9	1,9
Bereich	1,2- 2,7	1,3- 2,9
Baseline ECOG PS, n (%)		
0	136 (56,7 %)	128 (53,1 %)
1	100 (41,7 %)	111 (46,1 %)
2	4 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Unbekannt	0	1
Nierenfunktion, n (%)		
Normal	78 (32,5 %)	82 (33,9 %)
Leicht eingeschränkt	116 (48,3 %)	122 (50,4 %)
Moderat eingeschränkt	46 (19,2 %)	38 (15,7 %)
Leberfunktion, n (%)		
Normal	217 (90,4 %)	217 (89,7 %)
Leicht eingeschränkt	20 (8,3 %)	23 (9,5 %)
Moderat eingeschränkt	3 (1,3 %)	0
Unbekannt	0	2 (0,8 %)
HbA1c (%)		

	EV + Pem (N = 240)	Cis + Gem (N = 242)
n	221	216
Mittelwert (SD)	5,40 (1,07)	5,35 (1,15)
Median	5,6	5,6
Bereich	2,5- 7,9	0,5- 7,9
HbA1c-Kategorie, n (%)		
< 5,7	113 (51,1 %)	117 (54,2 %)
≥ 5,7 und < 6,5	85 (38,5 %)	73 (33,8 %)
≥ 6,5	23 (10,4 %)	26 (12,0 %)
Unbekannt	19	26
Hämoglobin (g/dl)		
< 10	14 (5,8 %)	27 (11,2 %)
≥ 10	226 (94,2 %)	215 (88,8 %)
Bajorin Risikofaktoren, n (%)		
0	105 (43,8 %)	112 (46,5 %)
1	135 (56,3 %)	129 (53,5 %)
Unbekannt	0	1
Raucher-Status, n (%)		
Nicht-Raucher	68 (28,3 %)	74 (30,6 %)
Gegenwärtiger Raucher	43 (17,9 %)	39 (16,1 %)
Ehemaliger Raucher	122 (50,8 %)	118 (48,8 %)
Unbekannt	7 (2,9 %)	11 (4,5 %)
PD-L1 Expression, n (%)		
Niedrig (CPS < 10)	101 (42,1 %)	102 (42,1 %)
Hoch (CPS ≥ 10)	139 (57,9 %)	140 (57,9 %)
H-Score der Nectin-4 Expression		
n	211	222
Mittelwert (SD)	252,12 (68,74)	239,68 (77,46)
Median	284,0	270,0
Bereich	0,0- 300,0	0,0- 300,0
H-Score Kategorie, n (%)		
0	2 (0,9 %)	4 (1,8 %)
> 0	209 (99,1 %)	218 (98,2 %)
Unbekannt	29	20
Lebermetastasen, n (%)		
Vorliegend	48 (20,0 %)	48 (19,8 %)

	EV + Pem (N = 240)	Cis + Gem (N = 242)
Nicht vorliegend	192 (80,0 %)	194 (80,2 %)
Primärer Krankheitsursprung, n (%)		
Oberer Trakt	61 (25,4 %)	49 (20,2 %)
Unterer Trakt	177 (73,8 %)	193 (79,8 %)
Unbekannt	2	0
Metastasen-Kategorie zur Baseline, n (%)		
Viszerale Metastasen	170 (70,8 %)	161 (66,5 %)
Nur Lymphknotenmetastasen	60 (25,0 %)	67 (27,7 %)
Keine Kategorie zutreffend	10 (4,2 %)	14 (5,8 %)
Quelle: (11) Abkürzungen: BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Cis: Cisplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i> , Kombiniertes positiver Score; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HbA1c: Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin; mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; Pem: Pembrolizumab; SD: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung		

Die Teilpopulation a) mit Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, umfasste im Interventionsarm 82,5 % männliche Patienten (198 von 240) und im Kontrollarm 76,4 % männliche Patienten (185 von 242). Das mediane Alter von 66 Jahren bzw. 65 Jahren war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Großteil der Patienten war in beiden Behandlungsarmen weiß, und zwar 69,2 % der Patienten (166 von 240) im Interventionsarm bzw. 61,6 % der Patienten (149 von 242) im Kontrollarm. Die Patienten stammten am häufigsten aus Europa (40,8 % der Patienten (98 von 240) im Interventionsarm bzw. 42,1 % der Patienten (102 von 242) im Kontrollarm) und Nordamerika (23,8 % der Patienten (57 von 240) im Interventionsarm bzw. 21,1 % der Patienten (51 von 242) im Kontrollarm).

Zu Studienbeginn wiesen nahezu die Hälfte der Patienten eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion auf. Im Interventionsarm betraf dies 48,3 % der Patienten (116 von 240), im Kontrollarm 50,4 % der Patienten (122 von 242). Die Leberfunktion war bei der überwiegenden Zahl der Patienten zu Studienbeginn normal, und zwar bei 90,4 % der Patienten (217 von 240) im Interventionsarm bzw. 89,7 % der Patienten (217 von 242) im Kontrollarm. In beiden Behandlungsarmen lag der Anteil mit einer hohen PD-L1-Expression jeweils bei 57,9 % der Patienten (139 von 240 im Interventionsarm bzw. 140 von 242 im Kontrollarm).

Bei 80,0 % der Patienten (192 von 240) im Interventionsarm und bei 80,2 % der Patienten (194 von 242) im Kontrollarm lagen zu Studienbeginn keine Lebermetastasen vor. Der primäre Krankheitsursprung war bei den meisten Patienten dem unteren Trakt zuzuordnen. Dies war bei 73,8 % der Patienten (177 von 240) im Interventionsarm bzw. bei 79,8 % der Patienten (193 von 242) im Kontrollarm der Fall. Der Großteil der Patienten wies viszerale Metastasen auf,

und zwar bei 70,8 % der Patienten (170 von 240) im Interventionsarm bzw. bei 66,5 % der Patienten (161 von 242) im Kontrollarm.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen beiden Behandlungsarmen der Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, vergleichbar waren.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation: Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	EV + Pem (N = 202)	Carbo + Gem (N = 202)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	146 (72,3 %)	151 (74,8 %)
Weiblich	56 (27,7 %)	51 (25,2 %)
Alter (in Jahren)		
n	202	202
MW (SD)	70,92 (8,45)	71,95 (7,50)
Median	71,0	73,0
Altersbereich	40,0- 87,0	47,0- 91,0
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	39 (19,3 %)	29 (14,4 %)
≥ 65 Jahre	163 (80,7 %)	173 (85,6 %)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Weiß	142 (70,3 %)	141 (69,8 %)
Nicht-weiß	60 (29,7 %)	61 (30,2 %)
Ethnizität, n (%)		
Hispanoamerikaner oder Latino	26 (12,9 %)	27 (13,4 %)
Nicht-Hispanoamerikaner oder Latino	167 (82,7 %)	157 (77,7 %)
Unbekannt	1 (0,5 %)	3 (1,5 %)
Nicht gemeldet	8 (4,0 %)	15 (7,4 %)
Region, n (%)		
Europa	74 (36,6 %)	95 (47,0 %)
Nordamerika	46 (22,8 %)	34 (16,8 %)
Rest der Welt	82 (40,6 %)	73 (36,1 %)

	EV + Pem (N = 202)	Carbo + Gem (N = 202)
BMI (kg/m²)		
n	199	200
MW (SD)	25,43 (4,86)	26,36 (5,03)
Median	24,7	25,9
Bereich	15,1- 40,4	16,1- 49,3
BMI-Kategorie (kg/m²)		
< 18,5	12 (6,0 %)	5 (2,5 %)
≥ 18,5 bis < 25	94 (47,2 %)	81 (40,5 %)
≥ 25 bis < 30	59 (29,6 %)	70 (35,0 %)
≥ 30	34 (17,1 %)	44 (22,0 %)
Unbekannt	3	2
Größe (cm)		
n	200	200
MW (SD)	167,97 (10,39)	167,15 (10,14)
Median	168,0	166,6
Größenbereich	139,0- 195,6	135,0- 193,0
Gewicht (kg)		
n	201	201
MW (SD)	72,58 (18,29)	74,19 (17,78)
Median	70,8	73,0
Gewichtsbereich	30,4- 132,9	35,0- 150,8
Gewichtsguppe (kg)		
≤ 100	189 (94,0 %)	188 (93,5 %)
> 100	12 (6,0 %)	13 (6,5 %)
Unbekannt	1	1
Körperoberfläche (m²)		
n	199	200
MW (SD)	1,83 (0,28)	1,85 (0,25)
Median	1,8	1,8
Bereich	1,1- 2,7	1,2- 2,8
Baseline ECOG PS, n (%)		
0	87 (43,1 %)	87 (43,3 %)
1	104 (51,5 %)	105 (52,2 %)
2	11 (5,4 %)	9 (4,5 %)
Unbekannt	0	1

	EV + Pem (N = 202)	Carbo + Gem (N = 202)
Nierenfunktion, n (%)		
Normal	6 (3,0 %)	13 (6,4 %)
Leicht eingeschränkt	49 (24,3 %)	40 (19,8 %)
Moderat eingeschränkt	140 (69,3 %)	141 (69,8 %)
Schwer eingeschränkt	7 (3,5 %)	8 (4,0 %)
Leberfunktion, n (%)		
Normal	177 (87,6 %)	175 (86,6 %)
Leicht eingeschränkt	24 (11,9 %)	25 (12,4 %)
Unbekannt	1 (0,5 %)	2 (1,0 %)
HbA1c (%)		
n	180	176
MW (SD)	5,41 (1,10)	5,33 (1,08)
Median	5,6	5,6
Bereich	2,8- 9,7	2,7- 7,6
HbA1c-Kategorie, n (%)		
< 5,7	92 (51,1 %)	91 (51,7 %)
≥ 5,7 und < 6,5	70 (38,9 %)	67 (38,1 %)
≥ 6,5	18 (10,0 %)	18 (10,2 %)
Unbekannt	22	26
Hämoglobin (g/dl)		
< 10	37 (18,3 %)	26 (12,9 %)
≥ 10	165 (81,7 %)	176 (87,1 %)
Bajorin Risikofaktoren, n (%)		
0	74 (36,6 %)	71 (35,3 %)
1	128 (63,4 %)	130 (64,7 %)
Unbekannt	0	1
Raucher-Status, n (%)		
Nicht-Raucher	60 (29,7 %)	70 (34,7 %)
Gegenwärtiger Raucher	25 (12,4 %)	26 (12,9 %)
Ehemaliger Raucher	111 (55,0 %)	96 (47,5 %)
Unbekannt	6 (3,0 %)	10 (5,0 %)
PD-L1 Expression, n (%)		
Niedrig (CPS < 10)	85 (42,1 %)	87 (43,1 %)
Hoch (CPS ≥ 10)	117 (57,9 %)	115 (56,9 %)
H-Score der Nectin-4 Expression		

	EV + Pem (N = 202)	Carbo + Gem (N = 202)
n	183	184
MW (SD)	246,73 (72,12)	242,67 (72,81)
Median	275,0	270,0
Bereich	0,0- 300,0	0,0- 300
H-Score Kategorie, n (%)		
0	1 (0,5 %)	2 (1,1 %)
> 0	182 (99,5 %)	182 (98,9 %)
Unbekannt	19	18
Status der Lebermetastasen, n (%)		
Vorliegend	50 (24,8 %)	50 (24,8 %)
Nicht vorliegend	152 (75,2 %)	152 (75,2 %)
Primärer Krankheitsursprung, n (%)		
Oberer Trakt	74 (36,6 %)	55 (27,2 %)
Unterer Trakt	128 (63,4 %)	146 (72,3 %)
Unbekannt	0	1 (0,5 %)
Metastasen-Kategorie zur Baseline, n (%)		
Viszerale Metastasen	148 (73,3 %)	157 (77,7 %)
Nur Lymphknotenmetastasen	43 (21,3 %)	37 (18,3 %)
Keine Kategorie zutreffend	11 (5,4 %)	8 (4,0 %)
Quelle: (11) Abkürzungen: BMI: <i>Body Mass Index</i> ; Carbo: Carboplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i> , Kombiniertes positiver Score; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HbA1c: Hämoglobin A1c, glykiertes Hämoglobin; mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorlagen mit einem; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; Pem: Pembrolizumab; SD: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung		

In der Teilpopulation b) mit Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, waren 72,3 % der Patienten im Interventionsarm männlich (146 von 202) und im Kontrollarm 74,8 % (151 von 202). Das mediane Alter betrug im Interventionsarm 71 Jahre und im Kontrollarm 73 Jahre. Der Großteil der Patienten war weiß, und zwar 70,3 % der Patienten (142 von 202) im Interventionsarm bzw. 69,8 % der Patienten (141 von 202) im Kontrollarm. Die Patienten stammten am häufigsten aus Europa (36,6 % der Patienten (74 von 202) im Interventionsarm bzw. 47,0 % der Patienten (95 von 202) im Kontrollarm) und Nordamerika (22,8 % der Patienten (46 von 202) im Interventionsarm bzw. 16,8 % der Patienten (34 von 202) im Kontrollarm).

Zu Studienbeginn wiesen die meisten Patienten eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion auf. Im Interventionsarm betraf dies 69,3 % der Patienten (140 von 202) und im Kontrollarm

69,8 % der Patienten (141 von 202). Die Patienten hatten überwiegend eine normale Leberfunktion, und zwar 87,6 % der Patienten (177 von 202) im Interventionsarm bzw. 86,6 % der Patienten (175 von 202) im Kontrollarm. In beiden lag der Anteil mit einer hohen PD-L1-Expression jeweils bei 57,9 % der Patienten (117 von 202) im Interventionsarm bzw. bei 56,9 % der Patienten (115 von 202) im Kontrollarm.

In beiden Behandlungsarmen lagen zu Studienbeginn bei 75,2 % Patienten (152 von 202) keine Lebermetastasen vor. Der Krankheitsursprung ging in beiden Behandlungsarmen hauptsächlich vom unteren Trakt aus, nämlich bei 63,4 % der Patienten (128 von 202) im Interventionsarm bzw. bei 72,3 % der Patienten (146 von 202) im Kontrollarm. Der Großteil der Patienten wies viszerale Metastasen auf. Im Interventionsarm waren es 73,3 % der Patienten (148 von 202) und im Kontrollarm 77,7 % der Patienten (157 von 202).

Insgesamt betrachtet waren die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen beiden Behandlungsarmen der Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, vergleichbar.

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.

Studie EV-302

Studiendesign

Bei der Studie EV-302 handelt es sich um eine globale, offene, zweiarmige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie der Phase III zur Untersuchung der Kombinationstherapie von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin + Gemcitabin) bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. Insgesamt gaben 1.297 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme ab. 897 Patienten wurden in die Behandlungsarme Arm A, Arm B und Arm C randomisiert. In den Behandlungsarm C (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab + platinhaltige Therapie) wurden elf Patienten randomisiert, bevor dieser Arm für die Rekrutierung geschlossen wurde, wie in Abbildung 2 dargestellt (siehe Anhang 4-E).

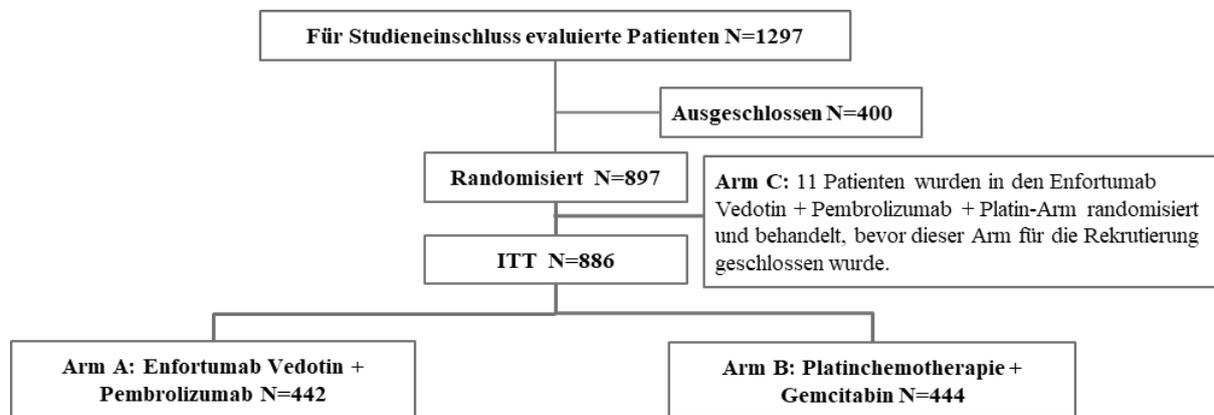


Abbildung 2: Darstellung der Zuteilung der Patienten in die jeweiligen Behandlungsarme in der Studie EV-302.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die Studie war darauf ausgelegt, die dualen primären Endpunkte PFS und OS im Vergleich zwischen Interventionsarm (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab: 442 Patienten) und Kontrollarm (platinhaltige Therapie + Gemcitabin: 444 Patienten) zu untersuchen.

Zwischen dem 30.03.2020 (Studienstart) und dem 08.08.2023 (primärer Datenschnitt mit finaler Analyse) wurden insgesamt 886 Patienten im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Studie EV-302 wurde an über 180 Studienzentren, der Großteil davon in europäischen Ländern, durchgeführt.

Die Studie umfasste erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbarem oder metastasierten UC mit einem ECOG PS von 0,1 oder 2 zu Studienbeginn. Das nicht resezierbare oder metastasierte UC musste dabei histologisch oder zytologisch bestätigt sein (d. h. Karzinom der Blase, des Nierenbeckens, des Harnleiters oder der Harnröhre). Patienten mit einem Übergangszellkarzinom des Urothels und Plattenepithel-Differenzierung oder gemischten

Zelltypen konnten ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden. Zudem mussten die Patienten für eine platinhaltige Therapie (Cisplatin oder Carboplatin) geeignet sein. Die Patienten durften keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung ihres Karzinoms erhalten haben (zur ausführlichen Darstellung dieser Kriterien siehe Anhang 4-E: Ausschlusskriterien).

Randomisierung/Stratifizierung

Die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab oder eine platinhaltige Therapie + Gemcitabin erfolgte durch ein IRT-System.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Faktoren:

- Cisplatin-Eignung (geeignet oder nicht-geeignet)
- PD-L1-Expression (hoch [CPS \geq 10] oder niedrig [CPS $<$ 10]) und
- Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse getrennt nach Teilpopulation gemäß dem Stratifizierungsmerkmal “Cisplatin-Eignung” dargestellt. Es ergeben sich Teilpopulation a), Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, sowie Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Studienmedikation

Die Patienten sollten so lange die Einnahme der Studienmedikation fortführen, bis einer der im Protokoll definierten Abbruchgründe eintrat oder die Therapie gemäß Protokoll abgeschlossen war (12). Im Interventionsarm erhielten die Patienten eine Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Enfortumab Vedotin konnte für eine unbegrenzte Anzahl von Zyklen verabreicht werden. Pembrolizumab konnte bis zu maximal 35 Zyklen verabreicht werden. Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine platinhaltige Therapie + Gemcitabin. Während Cisplatin-geeignete Patienten eine Behandlung mit Cisplatin erhielten, bekamen nicht Cisplatin-geeignete Patienten Carboplatin verabreicht. Für alle Patienten, die eine platinhaltige Therapie + Gemcitabin erhielten, waren maximal sechs Behandlungszyklen vorgesehen. Im Anschluss an die platinhaltige Therapie im Kontrollarm war es nach Ermessen des Arztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation möglich, bei nicht progredienten Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab anzuschließen.

Im Folgenden werden die Interventionen der beiden Behandlungsarme näher beschrieben.

Enfortumab Vedotin

Die Patienten im Interventionsarm erhielten Enfortumab Vedotin in einer Dosis von 1,25 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über ca. 30 min an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus. Die gewichtsabhängige Dosierung wurde anhand des tatsächlichen Körpergewichts des Patienten an Tag 1 eines jeden Zyklus berechnet. Die Dosis an Tag 8 des jeweiligen Zyklus musste nicht erneut berechnet werden, es sei denn, dass es gemäß den

institutionellen Standards erforderlich war. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wurden mit der erlaubten Maximaldosis in der Studie von 125 mg behandelt.

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin erfolgte bis zur radiologischen Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt, dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch (z. B. Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie, inakzeptable Toxizitäten, Rücknahme der Einwilligung) oder dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat.

Dosisanpassungen von Enfortumab Vedotin

Empfehlungen für die Dosisanpassung bei ausgewählten Enfortumab Vedotin-assoziierten Toxizitäten, ob hämatologisch oder nicht-hämatologisch, wurden nach CTCAE v.4.03 in Grade von 1-4 eingeteilt und dementsprechende Dosisanpassungen empfohlen. Eine ausführliche Darstellung der möglichen Toxizitäten und den damit verbundenen Dosisanpassungen finden sich im Studienprotokoll (12).

Auch eine Dosisreduktion oder ein Aufschub bei anderen Enfortumab Vedotin-assoziierten Toxizitäten war nach Ermessen des Prüfarztes zulässig. Eine Dosisreduktion von 1,25 mg/kg auf 1 mg/kg oder auf 0,75 mg/kg war je nach Art und Schwere der Toxizität gestattet. Patienten, bei denen eine Dosisreduktion erforderlich war, konnten um eine Dosisstufe re-eskaliert werden (d. h. Patienten, die auf 0,75 mg/kg reduziert wurden, durften nur auf 1 mg/kg re-eskaliert werden) sofern die aufgetretene Toxizität keine Unterbrechung der Studienmedikation erforderte und sie entweder auf den Baseline-Wert zurückgekehrt war oder sie auf \leq Grad 1 abgenommen hatte. Trat die Toxizität erneut auf, war eine erneute Eskalation nicht zulässig.

Pembrolizumab

Die Patienten im Interventionsarm erhielten eine Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Pembrolizumab wurde in einer Dosierung von 200 mg über 30 min (30 min nach Enfortumab Vedotin) an Tag 1 des 21-tägigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht. Pembrolizumab konnte für bis zu 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) verabreicht werden, für Enfortumab Vedotin gab es keine Begrenzung. Beide Wirkstoffe konnten maximal bis zur radiologischen Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt, dem Eintreten weiterer Kriterien für einen Behandlungsabbruch (z. B. Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie, inakzeptable Toxizitäten, Rücknahme der Einwilligung) oder dem Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat verabreicht werden.

Dosisanpassungen von Pembrolizumab

Nebenwirkungen, die mit der Behandlung von Pembrolizumab assoziiert sind, können eine immunologische Ätiologie aufweisen. Diese Nebenwirkungen können kurz nach der ersten Dosis oder mehrere Monate nach der letzten Pembrolizumab-Behandlung auftreten und mehr als ein Körpersystem gleichzeitig betreffen. Bei Verdacht auf Nebenwirkungen war eine angemessene Untersuchung durchzuführen, um die Ätiologie zu bestätigen oder andere Ursachen auszuschließen. Zusätzliche Verfahren oder Tests wie Bronchoskopie, Endoskopie und/oder Hautbiopsie konnten Teil dieser Untersuchung sein. Je nach Schweregrad der unerwünschten Ereignisse sollte die Anwendung von Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden.

Platinhaltige Therapie

Im Kontrollarm erhielten die Patienten je nach Eignung und Entscheidung des Prüfarztes entweder eine Cisplatin-haltige Chemotherapie (Teilpopulation a) oder bei Nicht-Eignung von Cisplatin eine Carboplatin-haltige Chemotherapie (Teilpopulation b).

Patienten galten als nicht für Cisplatin geeignet und erhielten Carboplatin, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min, aber ≥ 30 ml/min (gemessen mit der Cockcroft-Gault-Formel, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) () oder 24-Stunden-Urin)
 - Dabei gilt: Patienten mit einer GFR ≥ 50 ml/min und keinen anderen Kriterien für die Untauglichkeit von Cisplatin können nach dem klinischen Urteil des Prüfarztes jedoch als Cisplatin-geeignet betrachtet werden
- ECOG- oder Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO)-Performance-Status von 2
- Audiometrischer Hörverlust nach *National Cancer Institute* (NCI) *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad ≥ 2
- Herzinsuffizienz der *New York Heart Association* (NYHA)-Klasse III

Cisplatin

Bei Cisplatin-Eignung erhielten die Patienten im Kontrollarm Cisplatin jeweils an Tag 1 des 21-tägigen Zyklus.

Die Verabreichung erfolgte gemäß der jeweiligen Produktinformation und der institutionellen Richtlinien. Dabei wurde Cisplatin mit angemessener Vor- und Nachhydratation in einer Dosis von 70 mg/m^2 als intravenöse Infusion verabreicht, es konnte für maximal sechs Zyklen eingesetzt werden.

Die gewichtsabhängige Dosierung von Cisplatin richtete sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht der Patienten. Eine Dosisanpassung musste vorgenommen werden, wenn Patienten eine ≥ 10 -prozentige Gewichtsveränderung gegenüber dem Baseline-Wert oder dem vorherigen Zyklus aufwiesen. Das Gewicht der Patienten musste, während aller relevanten Untersuchungsfenster sowie gegebenenfalls gemäß den institutionellen Standards gemessen werden. Andere Dosisanpassungen bei Veränderungen des Körpergewichts $< 10 \%$ waren gemäß den institutionellen Standards zulässig.

Eine Reduktion der Cisplatin-Dosierung konnte bei Nebenwirkungen durchgeführt werden. Eine Split-Dosierung war im Rahmen der Studie nicht möglich. Die Dosisanpassungen lassen sich der Tabelle 4-24 entnehmen.

Tabelle 4-24: Reduktion der Cisplatin-Dosierung anhand ausgewählter Nebenwirkungen

Schwerste Nebenwirkung im vorherigen Behandlungszyklus	Cisplatin Dosisanpassung im nächsten Behandlungszyklus ^a
Grad 4 Thrombozytopenie ≥ 5 Tage, Grad 4 ANC ≥ 5 Tage ^b , thrombozytopenische Blutung oder febrile Neutropenie	Dosisreduktion um 25 %
Grad 2 Neurotoxizität oder Ototoxizität	Dosisreduktion um 25 % oder Behandlungsunterbrechung je nach Nutzen-Risiko-Abwägung
Grad 3 oder 4 Neurotoxizität oder Ototoxizität	Behandlungsunterbrechung
Andere Grad 3 nicht-hämatologische/ organische Toxizität	Dosisreduktion um 25 %
Andere Grad 4 nicht-hämatologische/ organische Toxizität	Behandlungsunterbrechung
Quelle: (12) a: Behandlung nicht wieder aufnehmen, bis die Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$ angestiegen sind, ANC $\geq 1500/\mu\text{L}$ und die Nebenwirkungen auf \leq Grad 2 zurückgegangen sind (Grad 1 im Falle von Neurotoxizität). b: Behandlung mit Wachstumsfaktoren ist nach institutionellen Standards erlaubt. Abkürzungen: ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> , absolute Neutrophilenanzahl	

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion sollte die Nierenfunktion wieder den Baseline-Wert erreichen, bevor die Patienten erneut behandelt werden konnten. Die Verabreichung von Cisplatin sollte unterbrochen werden, wenn die Kreatinin-Clearance (CrCl) <30 ml/min beträgt. Die gleiche Methode zur Bestimmung der CrCl sollte für die Patienten im Verlauf der Studie konsistent angewendet werden. Zur Berechnung der Carboplatin-Dosis sollte die Cockcroft-Gault-Methode bei allen Patienten verwendet werden.

Wenn bei einem Patienten eine akute Nierenschädigung auftrat, die während der Behandlung mit einer Cisplatin-haltigen Therapie nicht abklang, war eine einmalige Umstellung von Cisplatin auf Carboplatin für die verbleibenden Zyklen zulässig, wenn der Prüfarzt dies für angemessen hielt. Sollte sich die Nierenfunktion verbessern, war ein Wechsel zurück zu Cisplatin nicht zulässig. Ein Wechsel aufgrund mangelnden Ansprechens oder eines Fortschreitens der Erkrankung war ebenfalls nicht zulässig.

Carboplatin

Waren die Patienten im Kontrollarm nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet, wurde Carboplatin mit angemessener Vor- und Nachhydratation für maximal sechs Zyklen verabreicht.

Die empfohlene Carboplatin-Dosis wurde für eine angestrebte AUC von 4,5 mg/ml pro Minute nach der Calvert-Formel berechnet: Carboplatin-Dosis in mg = AUC \times (GFR + 25).

Die Dosierung von Carboplatin basierte auf dem tatsächlichen Körpergewicht und dem geschätzten CrCl-Wert des Patienten an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus. Eine Dosisanpassung musste vorgenommen werden, wenn Patienten eine ≥ 10 -prozentige Gewichtsveränderung gegenüber dem Baseline-Wert oder dem vorherigen Zyklus aufwiesen. Das Gewicht der Patienten wurde während aller relevanten Bewertungsfenster sowie gegebenenfalls gemäß den institutionellen Standards gemessen. Andere Dosisanpassungen bei Veränderungen des Körpergewichts $< 10\%$ waren gemäß den institutionellen Standards zulässig.

Wenn sich der Leistungsstatus oder die Nierenfunktion eines Patienten während der Behandlung mit einer Carboplatin-haltigen Therapie so verbesserte, dass der Patient für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie in Frage kam, war ein einmalige Umstellung von Carboplatin auf Cisplatin für die verbleibenden Zyklen erlaubt, wenn der Prüfarzt dies für angemessen hielt. Trat bei dem Patienten eine UE durch Cisplatin auf, dass eine weitere Behandlung verhinderte, war ein Wechsel zurück zu Carboplatin nicht zulässig und die platinhaltige Therapie musste abgebrochen werden. Ein Wechsel wegen mangelndem Ansprechen oder Fortschreiten der Erkrankung war nicht zulässig.

Eine Reduktion der Carboplatin-Dosierung konnte bei Nebenwirkungen erfolgen. Die Dosisanpassungen lassen sich der Tabelle 4-25 entnehmen.

Tabelle 4-25: Reduktion der Carboplatin-Dosierung anhand ausgewählter Nebenwirkungen

Schwerste Nebenwirkung im vorherigen Behandlungszyklus	Carboplatin Dosisanpassung im nächsten Behandlungszyklus ^a
Grad 3 Thrombozytopenie und/oder thrombozytopenische Blutung, Grad 4 ANC \geq 5 Tage und/oder febrile Neutropenie	Dosisreduktion um 25 %
Grad 2 Neurotoxizität	Dosis aussetzen, bis das Ereignis auf Grad 0 oder 1 abklingt oder Absetzen der Medikation je nach Risiko-Nutzen-Abwägung
Grad 3 oder 4 Neurotoxizität	Behandlungsstopp
Andere Grad 3 nicht-hämatologische/ organische Toxizität	Dosisreduktion um 25 %
Andere Grad 4 nicht-hämatologische/ organische Toxizität	Behandlungsstopp
Quelle: (12)	
a: Behandlung nicht wieder aufnehmen, bis die Thrombozyten \geq 100.000/ μ l angestiegen sind, ANC \geq 1500/ μ l und die Nebenwirkungen auf \leq Grad 2 zurückgegangen sind (Grad 1 im Falle von Neurotoxizität)	
Abkürzungen: ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> , absolute Neutrophilenanzahl	

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch die Behandlung sollte diese vor erneuter Behandlung wieder den Baseline-Wert erreichen. Die Carboplatin-Dosierung sollte abgesetzt werden, wenn die CrCl $<$ 30 ml/min betrug, berechnet gemäß der Cockcroft-Gault-Formel.

Gemcitabin

Parallel zur platinhaltigen Therapie erhielten die Patienten im Kontrollarm Gemcitabin. Gemcitabin wurde in einer Dosierung von 1.000 mg/m² als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 jedes 21-tägigen Zyklus verabreicht. Es konnte für maximal sechs Zyklen in Kombination mit der jeweiligen platinhaltigen Chemotherapie verabreicht werden.

Die gewichtsabhängige Dosierung von Gemcitabin richtete sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht der Patienten. Eine Dosisanpassung musste vorgenommen werden, wenn Patienten eine \geq 10-prozentige Gewichtsveränderung gegenüber dem Baseline-Wert oder dem vorherigen Zyklus aufwiesen. Das Gewicht der Patienten musste während aller relevanten Bewertungsfenster sowie gegebenenfalls gemäß den institutionellen Standards bestimmt werden. Andere Dosisanpassungen bei Veränderungen des Körpergewichts $<$ 10 % waren gemäß den institutionellen Standards zulässig.

Erhaltungstherapie mit Avelumab im Kontrollarm nach abgeschlossener Chemotherapie

Im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin konnte nach Ermessen des Arztes eine Erhaltungstherapie mit Avelumab durchgeführt werden. Avelumab musste in Übereinstimmung mit der Fachinformation als Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom angewendet werden, sofern die Patienten nach einer platinhaltigen Therapie progressionsfrei waren (4).

Darüber hinaus sollten im Rahmen der Studie EV-302 folgende Bedingungen erfüllt sein bzw. werden:

- Der Patient sollte die Untersuchung zum Abschluss der Behandlung (= *End of Treatment* (EOT)-Visite) der Chemotherapie wahrgenommen haben.
- Es sollten alle studienbezogenen Maßnahmen, die nach der EOT-Visite durchgeführt werden, einschließlich aller Krankheitsbeurteilungen bis zum vom BICR bestätigten Fortschreiten der Erkrankung gemäß Studienprotokoll fortgesetzt werden.

Endpunkte und Erhebung

Die dualen primären Endpunkte der Studie waren OS und PFS. Sekundäre und weitere Endpunkte umfassten Endpunkte zum Therapieansprechen, patientenberichtete Endpunkte zu Schmerzen, der Symptomatik und der Lebensqualität, sowie Sicherheitsendpunkte.

Das Therapieansprechen wurde alle neun Wochen (\pm eine Woche) bis zur 18. Woche nach der Randomisierung dokumentiert; im Anschluss alle zwölf Wochen (\pm eine Woche). Wurde eine Progression der Erkrankung festgestellt, mussten alle vier bis neun Wochen bestätigende Untersuchungen durchgeführt werden. Die patientenberichteten Endpunkte wurden im ersten Zyklus an Tag 1 vor der Vergabe der Studienmedikation, anschließend einmal wöchentlich während der ersten zwölf Wochen und dann einmal alle drei Wochen während der restlichen Studiendauer erhoben. Die Sicherheit wurde über die gesamte Studiendauer überwacht.

Nach Abbruch der Studienbehandlung wurden alle randomisierten Patienten alle zwölf Wochen kontaktiert, um Informationen über die nachfolgende Krebstherapie und den Überlebensstatus zu erhalten. Patientenberichtete Endpunkte wurden durchgehend auch nach Progression sowie im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung für das Gesamtüberleben mittels eines elektronischen Hilfsmittels weiter erhoben.

Die Erhebung der Endpunkte innerhalb der Studie lässt sich der Darstellung des Studienschemas in Abbildung 3 entnehmen.

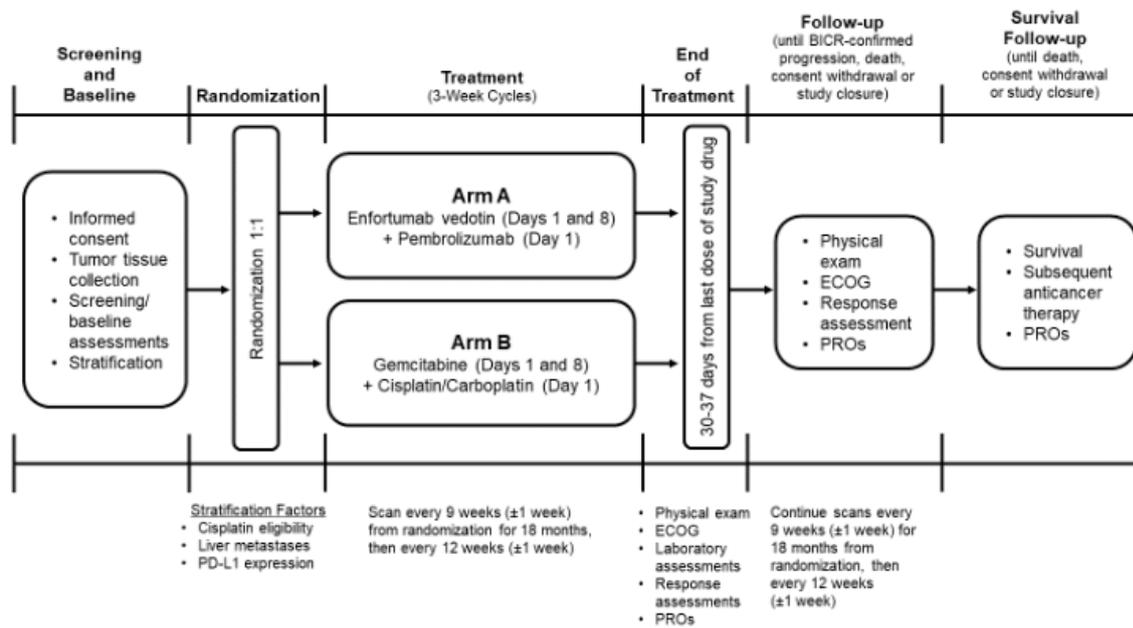


Abbildung 3: Schema der Studie EV-302.

BICR: *Blinded Independent Central Review*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; PD-L1: *Programmed death-ligand 1*; PRO: *Patient Reported Outcomes*, patientenberichtete Endpunkte.

Quelle: Eigene Darstellung.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (finale Analyse) lag die mediane Beobachtungsdauer für das OS bei 14,4 Monaten im Interventionsarm der Teilpopulation a) und bei 13,7 Monaten im Interventionsarm der Teilpopulation b). Im Kontrollarm betrug die mediane Beobachtungsdauer für das OS 12,2 Monate in der mITT1 und 10,7 Monate in der mITT2. Nachfolgend lassen sich der Tabelle 4-26 die Beobachtungsdauern der Patienten in der Studie EV-302 entnehmen.

Tabelle 4-26: Auflistung der Beobachtungsdauern der Studie EV-302 für die beiden Teilpopulationen

	Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind		Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind	
	EV + Pem (N = 240)	Cis + Gem (N = 242)	EV + Pem (N = 202)	Carbo + Gem (N = 202)
Beobachtungsdauer (OS) (Monate)				
MW (SD)	15,2 (6,77)	13,1 (7,38)	14,0 (6,96)	11,3 (6,29)
Median	14,4	12,2	13,7	10,7
Min, Max	1-37	0-36	0-32	0-32
Beobachtungsdauer (PFS) (Monate)				
MW (SD)	10,5 (6,91)	6,9 (5,38)	9,8 (6,89)	5,7 (4,52)
Median	8,9	6,1	8,3	4,7
Min, Max	0-28	0-33	0-30	0-24
Beobachtungsdauer (Gesamtansprechen) (Monate)				
MW (SD)	4,7 (5,55)	5,7 (5,85)	4,9 (5,53)	6,6 (5,58)
Median	2,1	2,3	2,2	4,6
Min, Max	0-38	0-37	0-26	0-29
Beobachtungsdauer (Dauer des Ansprechens) (Monate)				
MW (SD)	7,9 (7,16)	4,1 (5,50)	6,9 (7,22)	2,6 (4,52)
Median	6,4	2,2	4,3	0,0
Min, Max	0-27	0-31	0-28	0-22
Beobachtungsdauer (Krankheitskontrolle) (Monate)				
MW (SD)	2,7 (2,39)	2,7 (2,37)	2,5 (2,67)	3,2 (3,12)
Median	2,1	2,1	2,1	2,1
Min, Max	0-22	0-21	0-22	0-20
Beobachtungsdauer (BPI-SF) (Monate)				
MW (SD)	11,1 (7,18)	7,5 (6,42)	10,2 (7,55)	6,6 (5,85)
Median	10,1	5,9	9,4	4,6

	Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind		Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Therapie geeignet sind	
	EV + Pem (N = 240)	Cis + Gem (N = 242)	EV + Pem (N = 202)	Carbo + Gem (N = 202)
Min, Max	0-31	0-35	0-31	0-29
Beobachtungsdauer (EORTC QLQ-C30) (Monate)				
MW (SD)	11,1 (7,18)	7,5 (6,42)	10,2 (7,56)	6,6 (5,85)
Median	10,1	5,9	9,4	4,6
Min, Max	0-31	0-35	0-31	0-29
Beobachtungsdauer (EQ-5D VAS) (Monate)				
MW (SD)	11,1 (7,16)	7,6 (6,40)	10,2 (7,54)	6,6 (5,85)
Median	10,1	5,9	9,4	4,6
Min, Max	0-31	0-35	0-31	0-29
Beobachtungsdauer (UE) (Monate)				
MW (SD)	12,6 (6,16)	5,2 (1,30)	12,1 (6,38)	4,9 (1,61)
Median	11,6	5,6	11,3	5,4
Min, Max	1-29	1-8	0-32	0-9
Quelle: Siehe Anhang 4-G Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> ; Carbo: Carboplatin; Cis: Cisplatin EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten der Analyse; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; PFS: <i>Progression free survival</i> , progressionsfreies Überleben; SD: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> , Visuelle Analogskala				

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland. In der Studie EV-302 waren mehr als die Hälfte der Patienten in Europa oder Nordamerika lokalisiert (64,6 % im Interventionsarm bzw. 63,2 % im Kontrollarm der Teilpopulation a) sowie 59,4 % im Interventionsarm bzw. 63,8 % im Kontrollarm der Teilpopulation b). Bei mehr als 60 % der Patienten war die ethnische Herkunft Weiß (69,2 % im Interventionsarm bzw. 61,6 % im Kontrollarm der Teilpopulation a) sowie 70,3 % im Interventionsarm bzw. 69,8 % im Kontrollarm der Teilpopulation b)). Das mediane Alter der in der Studie behandelten Patienten betrug 66 Jahre im Interventionsarm bzw. 65 Jahre im Kontrollarm in der Teilpopulation a). In der Teilpopulation b) lag das mediane

Alter bei 71 Jahren im Interventionsarm und bei 73 Jahren im Kontrollarm. Dies spiegelt die typische Altersstruktur im Anwendungsgebiet wider (siehe Modul 3.2 sowie Krebs in Deutschland(38)). Hinsichtlich krankheitsspezifischer Charakteristika waren Lungen- und Lebermetastasen analog zum deutschen Versorgungskontext unter den häufigsten Lokalisationen für Fernmetastasen (11).

Ferner entspricht die verabreichte Studienmedikation im Kontrollarm der Studie EV-302 mit einer platinhaltigen Therapie + Gemcitabin der deutschen Standardtherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten UC, ehe Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zugelassen wurde (13). Auch die beginnende Änderung der deutschen Therapielandschaft durch die Hinzunahme von Avelumab als Erhaltungstherapie wurde in der Studie adressiert. Im Falle einer Eignung für eine Erhaltungstherapie erhielten Patienten häufig Avelumab. Die Anwendungsrate von Avelumab spiegelt den deutschen Versorgungskontext wider (8). Im Falle einer Progression erhielten die Patienten im Vergleichsarm überwiegend eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor, und im Falle einer weiteren Progression Enfortumab Vedotin. Im Interventionsarm erhielten sie eine platinhaltige Therapie, was den deutschen Versorgungskontext optimal widerspiegelt (11, 39).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse des rekrutierten Patientenkollektivs der Studie EV-302 auf den deutschen Versorgungskontext – auch in den beiden Teilpopulationen – als übertragbar anzusehen.

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 4-27: 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			
EV-302	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie EV-302 fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 nach erfolgter *Screening*-Periode statt. Im Rahmen dieser *Screening*-Periode wurden verschiedene klinische Untersuchungen durchgeführt, um die Eignung der Patienten für die Verabreichung der jeweiligen Studienmedikation sicher zu stellen. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe einer *Interactive Response Technology* (IRT) auf den Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab-Arm oder den Kontrollarm (platinhaltige Therapie + Gemcitabin). Dabei wurden die folgenden Stratifizierungsfaktoren angelegt: Cisplatin-Eignung (geeignet oder nicht geeignet), PD-L1-Expression (hoch oder niedrig) oder Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte anhand zweier Teilpopulationen. Die Teilpopulation a) beinhaltete Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (abgebildet durch mITT1 bzw. mSAF1). Die Teilpopulation b) umfasste Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (abgebildet durch mITT2 bzw. mSAF2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip.

Bei der Studie EV-302 handelt es sich um eine offene Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu minimieren, wurde der Zugriff auf die Daten unter Berücksichtigung der Behandlungszuordnung eingeschränkt und dokumentiert. Die Analyse wurde durch ein *Independent Data Analysis Center* (IDAC) durchgeführt und die Ergebnisse der Analyse wurden durch das *Independent Data Monitor Committee* (IDMC) überprüft.

Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei den Behandlern wie auch bei den Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Im Studienbericht und in der Publikation gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Ansprechen	Schmerzen (BPI-SF)	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
EV-302	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Nicht schwere UE	Schwere UE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	UE von besonderem Interesse (UEBI)	
EV-302	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*; OS: *Overall Survival*, Gesamtüberleben; PFS: *Progression-free survival*, Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VAS: *Visual Analogue Scale*, 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 Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund. Es wurden alle aufgetretenen Ereignisse bis zum primären Datenschnitt (finale Analyse) berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese während der Behandlungsphase, der Nachbeobachtungsphase oder nach Abbruch der Behandlung aufgetreten sind.</p> <p>Erhebung</p> <p>Der Überlebensstatus wurde während jeder Visite während der Behandlung dokumentiert. Nach Abschluss der Behandlung wurde im Rahmen der Nachbeobachtungsphase der Überlebensstatus alle neun Wochen (\pm eine Woche) dokumentiert und ab 18 Monaten nach Randomisierung alle zwölf Wochen (\pm eine Woche). Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden alle randomisierten Patienten alle zwölf Wochen (\pm eine Woche) kontaktiert.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben waren, wurden entweder zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Analyse, je nachdem, was früher lag, zensiert. Wenn für einen Patienten kein bestätigter Todeszeitpunkt vorlag, wurde der Patient zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens zensiert.</p> <p>Auswertung</p> <p><i>Hauptanalyse</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis des mITT1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mITT2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse im Hinblick auf den möglichen Effekt einer Erhaltungstherapie mit Avelumab auf das Gesamtüberleben in dem Patientenkollektiv weiter zu untersuchen, die grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, aber keine entsprechende Erhaltungstherapie erhalten hatten, wurden umfassende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Im Einklang mit der Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der pivotalen Studie JAVELIN Bladder 100, die auch als maßgebliche Evidenz in der entsprechenden frühen Nutzenbewertung herangezogen wurde (5), wurde die Eignung für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens vier Zyklen der platinhaltigen Chemotherapie abgeschlossen (2, 6) • mindestens eine stabile Erkrankung bei Abschluss der Chemotherapie (Visite zur Ende der Chemotherapie-Behandlung gemäß Ablaufplan der Studie (2, 6)) • innerhalb von zehn Wochen nach Verabreichung der letzten Chemotherapie-Dosis kein Krankheitsprogress sowie nicht verstorben (es sei denn, sie wurden vor Eintreten eines Ereignisses mit Avelumab behandelt) (6, 7). <p><i>Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung zum Todeszeitpunkt):</i></p> <p>In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert (d. h. Todesfälle im Vergleichsarm werden nicht als Ereignis gewertet). Einerseits wird die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Vergleichsarm dadurch systematisch unterschätzt. Andererseits bekommen Ereignisse, die unter</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>den unter Risiko verbleibenden Patienten auftreten (d. h. insbesondere Patienten, die mit Avelumab behandelt wurden), ein höheres Gewicht.</p> <p>Für Patienten, die für Avelumab grundsätzlich geeignet waren, es nicht erhielten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wäre durch eine potenzielle Verabreichung von Avelumab keine Verbesserung im Hinblick auf das Gesamtüberleben möglich gewesen. Diese verblieben in der Analyse und wurden zum Datenschnitt zensiert. Patienten, die nicht für Avelumab geeignet waren, gingen analog unverändert in die Analysen ein.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse 2 (Zensierung zum Datenschnitt):</i></p> <p>In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dies entspricht der konservativsten Annahme, die für dieses Kollektiv getroffen werden kann, da das Vorgehen gleichbedeutend einer Imputation als ‚überlebt‘ ist, unabhängig vom tatsächlichen oder hypothetisch erwartbaren Todeszeitpunkt.</p> <p>Analog zu Sensitivitätsanalyse 1 wurden Patienten, die grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, es nicht erhielten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, zum Datenschnitt zensiert.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse 3 (Modifiziertes Todesdatum):</i></p> <p>In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es unter der pivotalen Avelumab-Studie JAVELIN Bladder 100 gezeigt wurde. Für das Kollektiv der Cisplatin-geeigneten Patienten ergab sich in JAVELIN Bladder 100 ein medianer Überlebensvorteil von 8,8 Monaten. Für das Kollektiv der Cisplatin-ungeeigneten Patienten ergab sich ein medianer Überlebensvorteil von 7,0 Monaten (28). Dieser mediane Vorteil wurde jeweils auf den tatsächlich beobachteten Todeszeitpunkt hinzugerechnet und ein hypothetisches modifiziertes Todesdatum ermittelt, das in die Analyse einging. Sofern das modifizierte Todesdatum vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts lag, wurde der Todesfall als Ereignis gewertet. Ergab sich ein modifiziertes Todesdatum, das nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts lag, wurde der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Analog zu den Sensitivitätsanalysen 1 und 2 wurden Patienten, die zwar grundsätzlich für Avelumab geeignet waren, es nicht erhielten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, zum Datenschnitt zensiert.</p> <p>Für weitere Details wird auf Abschnitt 4.2.1 verwiesen.</p>
Quellen: (11, 12)	Abkürzungen: mITT: <i>modified Intention to Treat</i> ; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben.

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als niedrig eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Analyse	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Hauptanalyse					
OS	69/240 (28,8 %)	31,5 [25,4; n. b.]	110/242 (45,5 %)	18,4 (15,6; 27,5)	0,535 [0,395; 0,725] p < 0,0001

Analyse	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Sensitivitätsanalysen					
OS SE1	69/240 (28,8 %)	31,5 [25,4; n. b.]	89/242 (36,8%)	27,5 [18,4; n. b.]	0,661 [0,481; 0,906] p = 0,0097
OS SE2	69/240 (28,8 %)	31,5 [25,4; n. b.]	89/242 (36,8%)	n. e. [19,7; n. b.]	0,701 [0,511; 0,961] p = 0,0266
OS SE3	69/240 (28,8 %)	31,5 [25,4; n. b.]	100/242 (41,3 %)	21,3 [18,4; 27,5]	0,620 [0,456; 0,845] p = 0,0022
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode c: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression d: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Stratifikationsfaktoren: PD-L1-Expression (hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10)) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). OS SE1: (Zensierung zum Todeszeitpunkt): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. OS SE2: (Zensierung zum Datenschnitt): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), Patienten, die während einer platinhaltigen Chemotherapie verstarben und mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und keine progrediente Erkrankung hatten oder innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (d. h. sie wurden bis zum Datenschnitt ohne Ereignis imputiert). OS SE3: (Modifiziertes Todesdatum): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapie-Dosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), wurden als Ereignis zum Zeitpunkt des Todes + Überlebensvorteil durch Avelumab (gemäß pivotaler Studie JAVELIN Bladder 100) imputiert oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, wenn der Datenschnitt Datum des Todes + Überlebensvorteil durch Avelumab war. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i>, kombinierter positiver Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i>, Gesamtüberleben; PD-L1: <i>Programmed death ligand 1</i>; Pem: Pembrolizumab; SE: Sensitivitätsanalyse</p>					

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in Tabelle 4-31 dargestellt.

Im Interventionsarm (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 28,8 % der Patienten (69 von 240) im Vergleich zu 45,5 % (110 von 242) im Kontrollarm (Cisplatin + Gemcitabin) verstorben. Für Patienten im Interventionsarm lag das mediane Gesamtüberleben bei 31,5 Monaten, wohingegen dieses für Patienten im Kontrollarm bereits nach 18,4 Monaten erreicht wurde. Die mediane Überlebenszeit wurde somit durch die Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin klinisch relevant um mehr als ein Jahr (13,1 Monate) verlängert (siehe Abbildung 4). Unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigte sich damit ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin (HR [95 %-KI]: 0,535 [0,395; 0,725]; $p < 0,0001$). Das Risiko zu versterben war damit unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie Cisplatin + Gemcitabin um 46,5 % reduziert.

Die Robustheit des Ergebnisses wurde durch umfassende Sensitivitätsanalysen bestätigt:

- In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert. Dadurch wird einerseits die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Vergleichsarm systematisch unterschätzt. Andererseits bekommen Ereignisse, die unter den unter Risiko verbleibenden Patienten auftreten (d. h. insbesondere Patienten, die mit Avelumab behandelt wurden), ein höheres Gewicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,661 [0,481; 0,906]; $p = 0,0097$).
- In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dies entspricht der konservativsten Annahme, die für dieses Kollektiv getroffen werden kann, da das Vorgehen gleichbedeutend einer Imputation als ‚überlebt‘ ist, unabhängig vom tatsächlichen oder erwartbaren Todeszeitpunkt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,701 [0,511; 0,961]; $p = 0,0266$).
- In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten (wären sie entsprechend behandelt worden) von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es unter der pivotalen Avelumab-Studie JAVELIN Bladder 100 gezeigt wurde. Für das Kollektiv der Cisplatin-geeigneten Patienten ergab sich in JAVELIN Bladder 100 ein medianer Überlebensvorteil von 8,8 Monaten (28). Dieser mediane Vorteil wurde auf den tatsächlich beobachteten Todeszeitpunkt hinzugerechnet, und ein hypothetisches modifiziertes Todesdatum ermittelt, das in die Analyse einging. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,620 [0,456; 0,845]; $p = 0,0022$).

Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven sind in Anhang 4-G dargestellt.

Insgesamt zeigten sich konsistent statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, auch unter konservativen Annahmen.

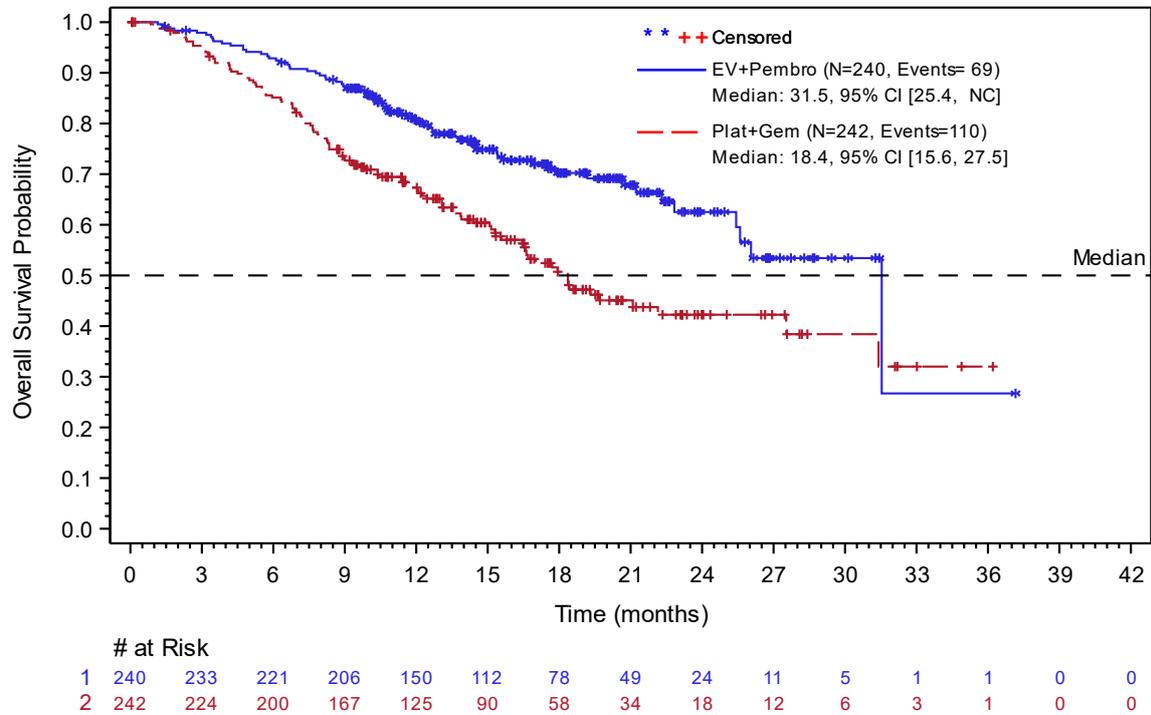


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Hauptanalyse – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Analyse	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
Hauptanalyse					
OS	64/202 (31,7 %)	n. e. [22,9; n. b.]	116/202 (57,4 %)	12,9 [11,4; 15,9]	0,407 [0,297; 0,558] p < 0,0001
Sensitivitätsanalysen					
OS SE1	64/202 (31,7 %)	n. e. [22,9; n. b.]	98/202 (48,5 %)	15,9 [12,2; 20,6]	0,488 [0,353; 0,676] p < 0,0001
OS SE2	64/202 (31,7 %)	n. e. [22,9; n. b.]	98/202 (48,5 %)	17,4 [12,5; 22,0]	0,540 [0,393; 0,743] p = 0,0001
OS SE3	64/202 (31,7 %)	n. e. [22,9; n. b.]	111/202 (55,0 %)	15,7 [12,5; 18,4]	0,446 [0,324; 0,612] p < 0,0001
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley Methode c: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression d: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Stratifiktionsfaktoren: PD-L1-Expression (hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10)) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). OS SE1: (Zensierung zum Todeszeitpunkt): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapiedosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. OS SE2: (Zensierung zum Datenschnitt): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapiedosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), Patienten, die während einer platinhaltigen Chemotherapie verstarben und mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und keine progrediente Erkrankung hatten oder innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapiedosis verstarben, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (d. h. sie wurden bis zum Datenschnitt ohne Ereignis imputiert). OS SE3: (Modifiziertes Todesdatum): Verstorbene Patienten im Vergleichsarm, die mindestens vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen hatten, am Ende der Behandlung mindestens eine stabile Erkrankung aufwiesen und innerhalb von zehn Wochen nach der letzten Chemotherapiedosis weder eine progrediente Erkrankung hatten noch verstorben waren (d. h. deren Todesdatum später eintrat), wurden als Ereignis zum Zeitpunkt des Todes + Überlebensvorteil durch Avelumab (gemäß pivotaler Studie JAVELIN Bladder 100) imputiert oder</p>					

Analyse	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d
zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert, wenn der Datenschnitt Datum des Todes + Überlebensvorteil durch Avelumab war.					
Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i> , kombinierter positiver Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; PD-L1: <i>Programmed death ligand 1</i> ; Pem: Pembrolizumab; SE: Sensitivitätsanalyse					

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-32 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt sind unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 31,7 % der Patienten (64 von 202) und im Kontrollarm (Carboplatin + Gemcitabin) 57,4 % der Patienten (116 von 202) verstorben. Im Interventionsarm wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht, im Kontrollarm hingegen lag das mediane Gesamtüberleben bei 12,9 Monaten. Der Behandlungseffekt im Endpunkt Gesamtüberleben war zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,407 [0,297; 0,558]; $p < 0,0001$). Das Risiko zu versterben war damit unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin um 59,3 % reduziert (siehe Abbildung 5).

Die Robustheit des Ergebnisses wurde durch umfassende Sensitivitätsanalysen bestätigt:

- In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert. Dadurch wird einerseits die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses im Vergleichsarm systematisch unterschätzt. Andererseits bekommen Ereignisse, die unter den unter Risiko verbleibenden Patienten auftreten (d. h. insbesondere Patienten, die mit Avelumab behandelt wurden), ein höheres Gewicht. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,488 [0,353; 0,676]; $p < 0,0001$)
- In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Dies entspricht der konservativsten Annahme, die für dieses Kollektiv getroffen werden kann, da das Vorgehen gleichbedeutend einer Imputation als ‚überlebt‘ ist, unabhängig vom tatsächlichen oder erwartbaren Todeszeitpunkt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,540 [0,393; 0,743]; $p = 0,0001$)

- In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Avelumab-geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. In dieser Analyse wurde vereinfacht unterstellt, die Patienten hätten (wären sie entsprechend behandelt worden) von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es unter der pivotalen Avelumab-Studie JAVELIN Bladder 100 gezeigt wurde. Für das Kollektiv der für Cisplatin-ungeeigneten und mit Carboplatin-behandelten Patienten ergab sich in JAVELIN Bladder 100 ein medianer Überlebensvorteil von 7,0 Monaten (28). Dieser mediane Vorteil wurde auf den tatsächlich beobachteten Todeszeitpunkt hinzugerechnet, und ein hypothetisches modifiziertes Todesdatum ermittelt, das in die Analyse einging. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 0,446 [0,324; 0,612]; $p < 0,0001$). Die entsprechenden Abbildungen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Insgesamt zeigten sich konsistent statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, auch unter konservativen Annahmen.

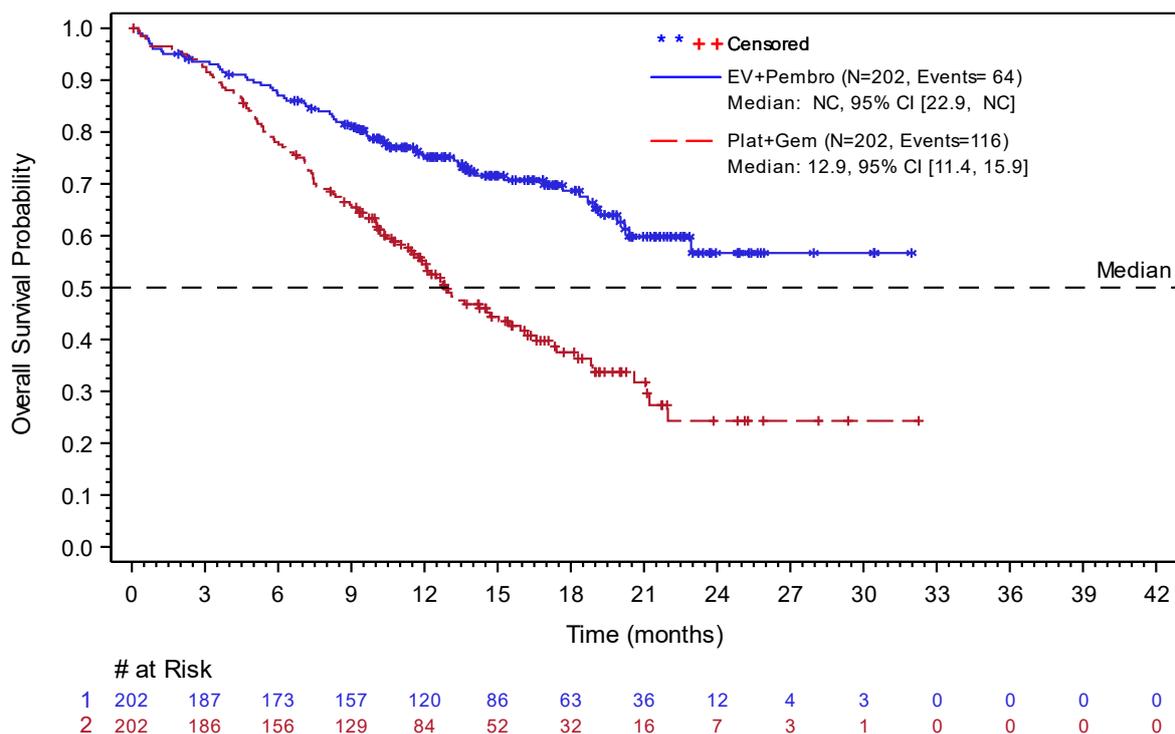


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Hauptanalyse – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT**

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS) nach BICR war als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation eines radiologischen Krankheitsfortschritts oder bis zum Tod beliebiger Ursache definiert, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Krankheitsprogression wurde durch RECIST v1.1 Leitlinien anhand bildgebender Verfahren beurteilt. Hierbei wurde zwischen iUPD und iCPD unterschieden.</p> <p>Eine Krankheitsprogression galt als bestätigt, wenn eine weitere Zunahme der Tumorlast im Vergleich zur letzten Untersuchung festgestellt wurde. Die Untersuchung sollte mindestens vier Wochen, aber nicht länger als acht Wochen nach einer iUPD durchgeführt werden. Dabei wurde die Größenzunahme von Zielläsionen, nicht-Zielläsionen sowie das Auftreten von neuen Läsionen berücksichtigt.</p> <p>Erhebung</p> <p>Zur Erhebung des Krankheitszustands zur Baseline vor Beginn der jeweiligen Therapie wurden bis zum Tag 28 vor Randomisierung folgende bildgebende Verfahren durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns wurde bei Patienten mit Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) in der Vorgeschichte oder bei Anzeichen und/oder Symptomen von ZNS-Metastasen durchgeführt. • Bei Patienten mit Skelettmetastasen in der Vorgeschichte oder Verdacht auf Skelettmetastasen wurde im Rahmen des Screenings eine Knochenszintigraphie durchgeführt. • Bei allen Patienten erfolgte eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel, einschließlich Brust, Bauch und Becken. Andere Regionen sollten gescannt werden, wenn bei dem betreffenden Patienten eine Erkrankung in dieser Region bekannt war. <p>Diese bildgebenden Untersuchungen sollten bis zum BICR-bestätigtem Fortschreiten der Erkrankung nach einem festgelegten Zeitplan durchgeführt werden, außer die Einwilligung wurde zurückgezogen, der Patient starb oder die Studie wurde beendet.</p> <p>Die Patienten mussten während der gesamten Studie dieselbe Bildgebungsmethode zur Beurteilung des Ansprechens erhalten. Bei Patienten, die keine CT-Scans mit Kontrastmitteln erhalten konnten, konnte eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden, sofern diese weiterhin für alle Krankheitsbewertungen verwendet wurde. Bei klinischer Indikation und/oder Metastasen in der Anamnese sollten während der gesamten Studie bei Patienten zu den Zeitpunkten der Krankheitsbeurteilung während der gesamten Studie Knochen- und/oder Gehirnschans wiederholt werden. Andere Regionen sollten gescannt werden, wenn der Patient eine bekannte Erkrankung oder neue Symptome aufwies, die auf eine Erkrankung in dieser Region hindeuteten.</p> <p>Zensierung</p> <p>Konnte bei einem Patienten weder eine Krankheitsprogression noch der Tod festgestellt werden, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Patienten, die eine neue Krebstherapie (mit Ausnahme einer Erhaltungstherapie z. B. mit Avelumab im Anschluss an eine platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie) erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn der neuen Krebstherapie zensiert. Patienten, für die nach dem Tag der Randomisierung keine radiologischen Beurteilungsdaten vorlagen, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Eine Zensierung der Patienten erfolgte ebenfalls zum Datum der letzten Tumorbeurteilung, wenn die Krankheitsprogression oder der Tod des Patienten</p>

<p>unmittelbar nach zwei oder mehr versäumten Terminen zur Tumorbeurteilungen in Folge stattfand.</p> <p>Auswertung</p> <p>Für den Endpunkt PFS erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis des mITT1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mITT2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>
<p>Quelle: (11)</p> <p>Abkürzungen: BICR: <i>Blinded Independent Central Review</i>; CT: Computertomographie; iCPD: <i>Confirmed progression</i>, bestätigte Progression; iUPD: <i>Unconfirmed progression</i>, unbestätigte Progression; mITT: <i>modified Intention to Treat</i>; MRT: Magnetresonanztomographie; PFS: <i>Progression-free Survival</i>, progressionsfreies Überleben; RECIST v1.1: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>; ZNS: zentrales Nervensystem</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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) 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
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Für die Beurteilung einer radiologischen Progression nach BICR liegen klar definierte Kriterien nach RECIST v1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) als niedrig eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) nach BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
PFS	115/240 (47,9 %)	12,8 [10,4; n. b.]	157/242 (64,9 %)	6,5 [6,3; 7,7]	0,480 [0,375; 0,614] p < 0,0001

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023
a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode
b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression
c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$
Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).
Abkürzungen: BICR: *Blinded Independent Central Review*; Cis: Cisplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombiniertes positives Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; PFS: *Progression-free Survival*, Progressionsfreies Überleben; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab

Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-35 dargestellt.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab betrug die mediane Zeit bis zu einer Krankheitsprogression oder zum Tod 12,8 Monate und im Kontrollarm (Cisplatin + Gemcitabin) 6,5 Monate. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 6,3 Monaten (siehe Abbildung 6). Der Behandlungseffekt war zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,480 [0,375; 0,614]; p < 0,0001). Demnach war die Wahrscheinlichkeit, eine Krankheitsprogression oder Tod zu erleiden, im Interventionsarm um 52 % niedriger als unter der Cisplatin-haltigen Therapie.

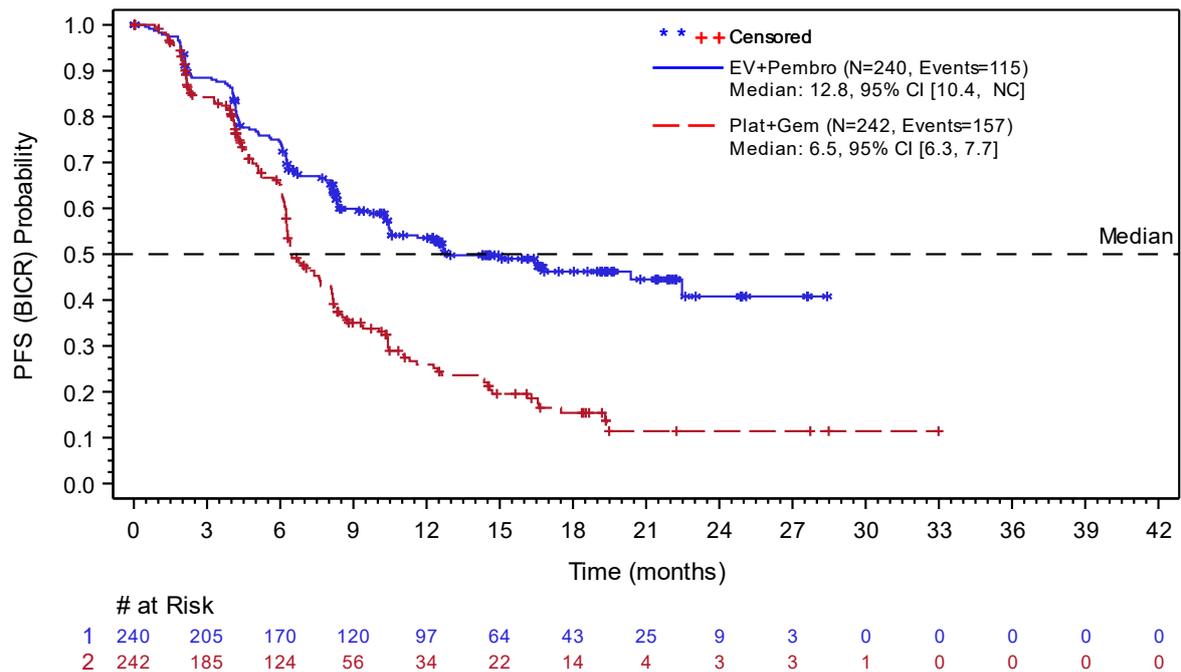


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) nach BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
PFS	108/202 (53,5 %)	10,6 [8,3; 15,3]	150/202 (74,3 %)	6,1 [5,8; 6,2]	0,421 [0,326; 0,543] p < 0,0001

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023
a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode
b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression
c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$
Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).
Abkürzungen: BICR: *Blinded Independent Central Review*; Carbo: Carboplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombiniertes positives Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PFS: *Progression-free Survival*, Progressionsfreies Überleben; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab

Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-36 dargestellt.

Zum primären Datenschnitt betrug die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod im Interventionsarm Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 10,6 Monate und im Kontrollarm (Carboplatin + Gemcitabin) 6,1 Monate. Das mediane progressionsfreie Überleben war somit im Interventionsarm 4,5 Monate länger als im Kontrollarm. Der Behandlungseffekt war zugunsten Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,421 [0,326; 0,543]; p < 0,0001). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Krankheitsprogression oder der Tod eintritt, war unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab um 57,9 % geringer als unter der Carboplatin-haltigen Therapie (siehe Abbildung 7).

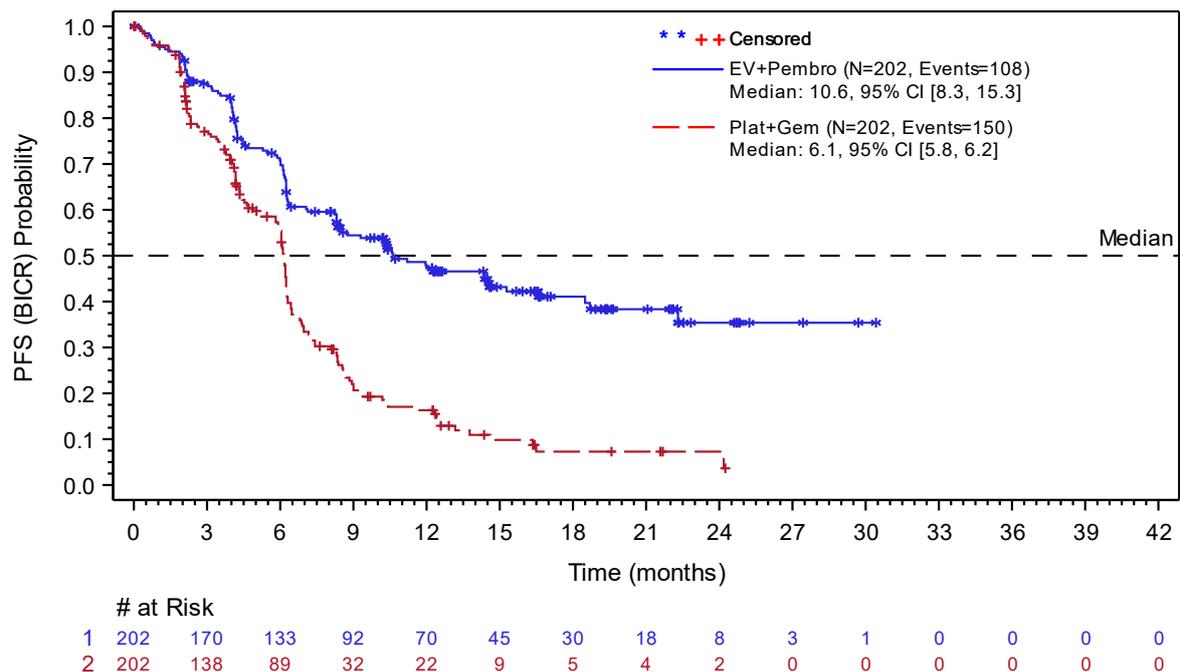


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte anhand der Endpunkte Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und der Krankheitskontrolle.</p> <p>Kriterien für die Bewertung des Ansprechens RECIST v.1.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remission (CR): Verschwinden aller Läsionen. Alle pathologischen Lymphknoten mussten in der kurzen Achse auf < 10 mm verkleinert sein. • Partielle Remission (PR): Eine ≥ 30-prozentige Abnahme der Summe der Durchmesser der Läsionen, wobei die Summe der Durchmesser zur Baseline als Referenz diente. • Krankheitsprogression (PD): Eine Zunahme der Summe der Durchmesser der Läsionen um mindestens 20 %, wobei die kleinste in der Studie ermittelte Summe der Läsionen als Referenz diente (dies schloss die Summe zu Studienbeginn ein, wenn diese die kleinste in der Studie ermittelte war). Zusätzlich zu der relativen Zunahme von 20 % musste die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 0,5 cm aufweisen. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen galt ebenfalls als Progression. • Stabile Erkrankung (StD): Weder ausreichende Schrumpfung der Läsionen, um für partielles Ansprechen in Frage zu kommen, noch ausreichende Zunahme, um als Krankheitsprogress zu gelten, wobei die kleinsten Summendurchmesser der Läsionen während der Studie als Referenz dienten. <p>Gesamtansprechen: Das Gesamtansprechen war definiert als bestätigtes vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen gemäß RECIST v1.1 erreichten. Es wurden nur Bewertungen des Ansprechens vor der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (PD) oder nachfolgenden Krebstherapien berücksichtigt. Damit ein Ansprechen als bestätigt galt, musste das nachfolgende Ansprechen mindestens vier Wochen nach dem ersten Ansprechen erfolgen. Bei Patienten, die keine bestätigte CR oder PR hatten, wurde das beste Gesamtansprechen als stabile Erkrankung (SD: <i>Stable Disease</i>) definiert, sofern der Patient mindestens eine Ansprechbewertung von CR/PR/SD mindestens sechs Wochen nach dem Randomisierungsdatum aufwies.</p> <p>Komplette Remission: Gemäß den eingangs aufgeführten Kriterien gemäß RECIST v1.1 wurden nur Patienten betrachtet, die eine komplette Remission vorwiesen.</p> <p>Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens war definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten objektiven Ansprechen (CR oder PR, das anschließend bestätigt wird) und der ersten dokumentierten PD gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Krankheitskontrolle: Die Krankheitskontrolle war definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR, PR oder SD) gemäß RECIST v1.1. Patienten, bei denen nach Baseline kein Ansprechen festgestellt wurde, wurden zum Studienende, Todesdatum, oder Datenschnitt zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat. Es wurden nur Bewertungen des Ansprechens vor der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder nachfolgenden Krebstherapien berücksichtigt.</p> <p>Erhebung</p>

Zur Erhebung des Krankheitszustands zur Baseline vor Beginn der jeweiligen Therapie wurden bis zum Tag 28 vor Randomisierung folgende bildgebende Verfahren durchgeführt:

- Eine MRT des Gehirns wurde bei Patienten mit ZNS-Metastasen in der Vorgeschichte oder Anzeichen und/oder Symptomen von ZNS-Metastasen durchgeführt.
- Bei Patienten mit Skelettmetastasen in der Vorgeschichte oder Verdacht auf Skelettmetastasen wurde im Rahmen des Screenings eine Knochenszintigraphie durchgeführt.
- Bei allen Patienten erfolgte eine CT mit Kontrastmittel, einschließlich Brust, Bauch und Becken. Andere Regionen sollten gescannt werden, wenn bei dem betreffenden Patienten eine Erkrankung in dieser Region bekannt war.

Diese bildgebenden Untersuchungen sollten bis zum BICR-bestätigtem Fortschreiten der Erkrankung nach einem festgelegten Zeitplan durchgeführt werden, außer die Einwilligung wurde zurückgezogen, der Patient starb oder die Studie wurde beendet.

Die Patienten mussten während der gesamten Studie dieselbe Bildgebungsmethode zur Beurteilung des Ansprechens erhalten. Bei Patienten, die keine CT-Scans mit Kontrastmitteln erhalten konnten, konnte eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden, sofern diese weiterhin für alle Krankheitsbewertungen verwendet wurde. Bei klinischer Indikation und/oder Metastasen in der Anamnese sollten während der gesamten Studie bei Patienten zu den Zeitpunkten der Krankheitsbeurteilung während der gesamten Studie Knochen- und/oder Gehirnschans wiederholt werden. Andere Regionen sollten gescannt werden, wenn der Patient eine bekannte Erkrankung oder neue Symptome aufwies, die auf eine Erkrankung in dieser Region hindeuteten.

Zensierung

Es erfolgte die Zensierung der Patienten zum Datum der letzten angemessenen Tumorbeurteilung, wenn die Krankheitsprogression oder der Tod des Patienten unmittelbar nach zwei oder mehr versäumten Terminen zur Tumorbeurteilungen in Folge stattfand. Wenn der Patient zur Baseline keine messbare Erkrankung nach RECIST v.1.1 aufwies, wurde der Patient zum Datum der Randomisierung zensiert. Wenn weder Krankheitsprogression noch Tod noch anschließende Krebsbehandlung stattfand, fand die Zensierung des Patienten zum Datum der letzten adäquaten Tumorbeurteilung statt. Wenn eine anschließende Krebsbehandlung vor einer Krankheitsprogression oder dem Tod des Patienten stattfand, wurde der Patient zum Datum der letzten adäquaten Tumorbeurteilung bei oder vor Beginn der anschließenden Krebsbehandlung zensiert. Es wurden nur Patienten mit einem bestätigten Ansprechen (CR oder PR gemäß RECIST v1.1) einbezogen. Patienten ohne Ansprechen wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der Randomisierung zusätzlich noch in dem Fall, wenn der Patient kein messbares Ansprechen aufwies.

Auswertung

Für den Endpunkt Ansprechen erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis des mITT1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mITT2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.

Quelle: (11)

Abkürzungen: CR: *Complete Response*, vollständiges Ansprechen; CT: Computertomographie; mITT: *modified Intention to Treat*; MRT: Magnetresonanztomographie; PD: *Progressive Disease*, Krankheitsprogression; PR: *Partial Response*, partielles Ansprechen; RECIST v1.1: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; StD: *Stable Disease*, stabile Erkrankung; ZNS: zentrales Nervensystem

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechen 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
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Für die Beurteilung einer radiologischen Progression nach BICR liegen klar definierte Kriterien nach RECIST v1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ansprechen als niedrig eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	E V + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtansprechen ^d	169/240 (70,4 %)	2,1 [2,1; 2,2]	125/242 (51,7 %)	3,9 [2,3; n. b.]	1,706 [1,351; 2,154] p < 0,0001
Komplette Remission ^e	77/240 (32,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	36/242 (14,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,209 [1,486; 3,283] p < 0,0001
Dauer des Ansprechen ^f	55/240 (22,9 %)	n. e. [18,2; n. b.]	70/242 (28,9 %)	8,3 [6,2; 12,1]	0,368 [0,256; 0,530] p < 0,0001
Krankheitskontrolle ^g	207/240 (86,3 %)	2,1 [n. b.; n. b.]	199/240 (82,2 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,225 [1,006; 1,491] p = 0,0489

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$

d: Das Gesamtansprechen war definiert als partielles oder vollständiges Ansprechen, das anschließend bestätigt wurde.

e: Eine komplette Remission war definiert als Verschwinden aller Läsionen. Alle pathologischen Lymphknoten mussten in der kurzen Achse auf < 10 mm verkleinert sein

f: Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit zwischen dem ersten objektiven Ansprechen (partiell oder vollständiges Ansprechen, das anschließend bestätigt wurde) und dem ersten dokumentierten partiellen Ansprechen gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

g: Krankheitskontrolle war definiert als erstes nachfolgend bestätigtes Ansprechen (partiell oder vollständig) oder Erreichen von einer stabiler Erkrankung.

Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).

Abkürzungen: Cis: Cisplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombierter positiver Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

Die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-39 dargestellt.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erreichten 70,4 % der Patienten (169 von 240) ein Gesamtansprechen in einer medianen Zeit von 2,1 Monaten. Unter der Behandlung mit

Cisplatin + Gemcitabin konnte hingegen nur bei 51,7 % der Patienten (125 von 242) ein Gesamtansprechen in einer medianen Zeit von 3,9 Monaten beobachtet werden. Das Gesamtansprechen war somit unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant erhöht und trat im Median 1,8 Monate früher ein als unter der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin (HR [95 %-KI]: 1,706 [1,351; 2,154]; $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 8). Davon erreichten unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab insgesamt 32,1 % der Patienten (77 von 240) und 14,9 % der Patienten (36 von 242), die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie + Gemcitabin erhielten, eine komplette Remission. Auch für die Patienten, die eine komplette Remission erreichten, lag ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT vor (HR [95 %-KI]: 2,209 [1,486; 3,283]; $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 9).

Die Dauer des Ansprechens war zugunsten Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,368 [0,256; 0,530]; $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 10).

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erzielten 86,3 % der Patienten (207 von 240) ein bestätigtes Ansprechen oder eine stabile Erkrankung, während dies unter Cisplatin + Gemcitabin bei 82,2 % der Patienten (199 von 240) der Fall war. Somit war auch die Krankheitskontrolle zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,225 [1,006; 1,491]; $p = 0,0489$) (siehe Abbildung 11).

In der Gesamtschau zeigte sich, dass in allen vier Analysen; Gesamtansprechen, dem Anteil der Patienten in kompletter Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle ein klinisch relevanter Nutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab hinsichtlich des Therapieansprechens bei Cisplatin-geeigneten Patienten vorlag.

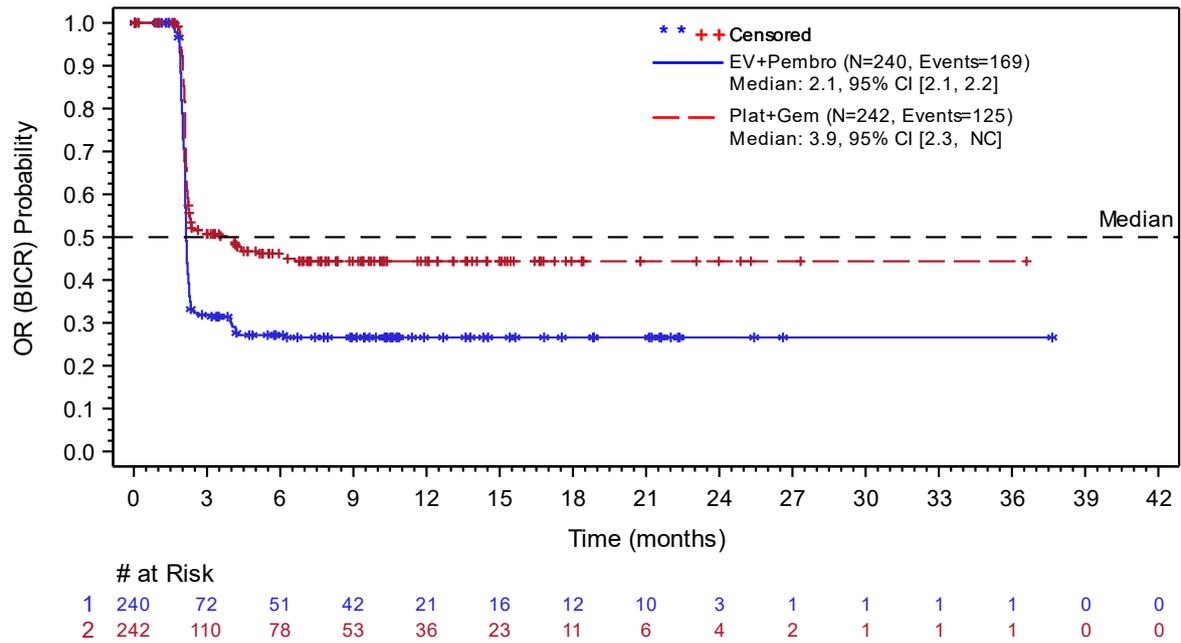


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechende: Gesamtansprechen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

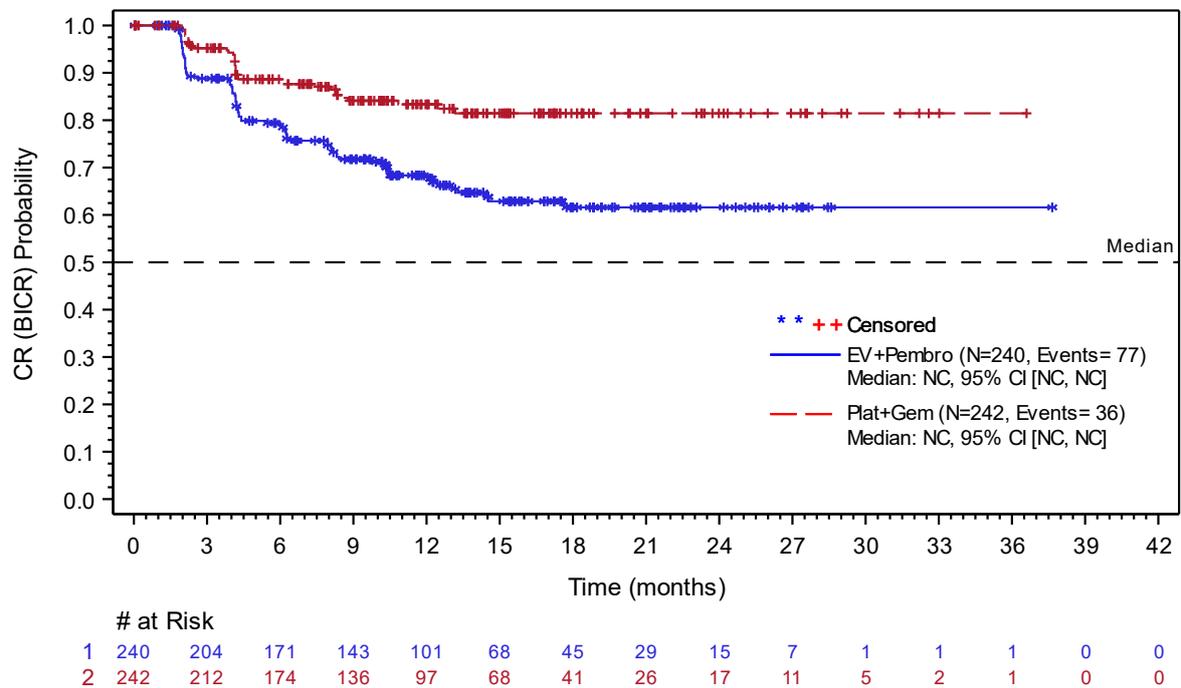


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechende: Komplett Remission – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtansprechen ^d	127/202 (62,9 %)	2,2 [2,1; 2,3]	71/202 (35,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,369 [1,769; 3,173] p < 0,0001
Komplette Remission ^e	50/202 (24,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/202 (9,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,572 [1,515; 4,367] p = 0,0003
Dauer des Ansprechens ^f	44/202 (21,8 %)	n. e. [14,6; n. b.]	49/202 (24,3 %)	6,4 [5,4; 8,6]	0,314 [0,205; 0,480] p < 0,0001
Krankheitskontrolle ^g	171/202 (84,7 %)	2,1 [2,1; 2,1]	146/202 (72,3 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,399 [1,119; 1,749] p = 0,0027

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$

d: Gesamtansprechen war definiert als partielles oder vollständiges Ansprechen, das anschließend bestätigt wurde.

e: Eine komplette Remission ist definiert als verschwinden aller Läsionen. Alle pathologischen Lymphknoten mussten in der kurzen Achse auf < 10 mm verkleinert sein

f: Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit zwischen dem ersten objektiven Ansprechen (partiell oder vollständiges Ansprechen, das anschließend bestätigt wurde) und dem ersten dokumentierten partiellen Ansprechen gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

g: Krankheitskontrolle war definiert als erstes nachfolgend bestätigtes Ansprechen (partiell oder vollständig) oder Erreichen von stabiler Erkrankung.

Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).

Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombiniertes positiver Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

Die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-40 dargestellt.

Es sprachen 62,9 % der Patienten (127 von 202), die mit Enfortumab

Vedotin + Pembrolizumab behandelt worden waren, partiell oder vollständig auf die Therapie an, dies in einer medianen Zeit von 2,2 Monaten. Unter der Chemotherapie mit Carboplatin + Gemcitabin lag nur bei 35,1 % der Patienten (71 von 202) ein Gesamtansprechen vor. Dieser deutliche Behandlungsvorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,369 [1,769; 3,173]; $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 12). Davon erreichten unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab insgesamt 24,8 % der Patienten (50 von 202) und 9,4 % der Patienten (19 von 202), die eine Carboplatin-haltige Chemotherapie + Gemcitabin erhielten, eine komplette Remission. Auch für die Patienten, die eine komplette Remission erreichten, lag ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT vor (HR [95 %-KI]: 2,572 [1,515; 4,367]; $p = 0,0003$) (siehe Abbildung 13).

Zudem war die Dauer des Ansprechens unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab der Chemotherapie statistisch signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,314 [0,205; 0,480]; $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 14).

Die Krankheitskontrolle bestätigte die Vorteile von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, wobei 84,7 % der Patienten (171 von 202) auf die Therapie ansprachen oder eine stabile Erkrankung erreichten. Im Kontrollarm wurde dies bei 72,3 % der Patienten (146 von 202) dokumentiert. Der Behandlungseffekt war erneut zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,399 [1,119; 1,749]; $p = 0,0027$) (siehe Abbildung 15).

Alle vier Analysen des Endpunkts Ansprechen belegen den therapeutischen Nutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur Carboplatin-haltigen Chemotherapie.

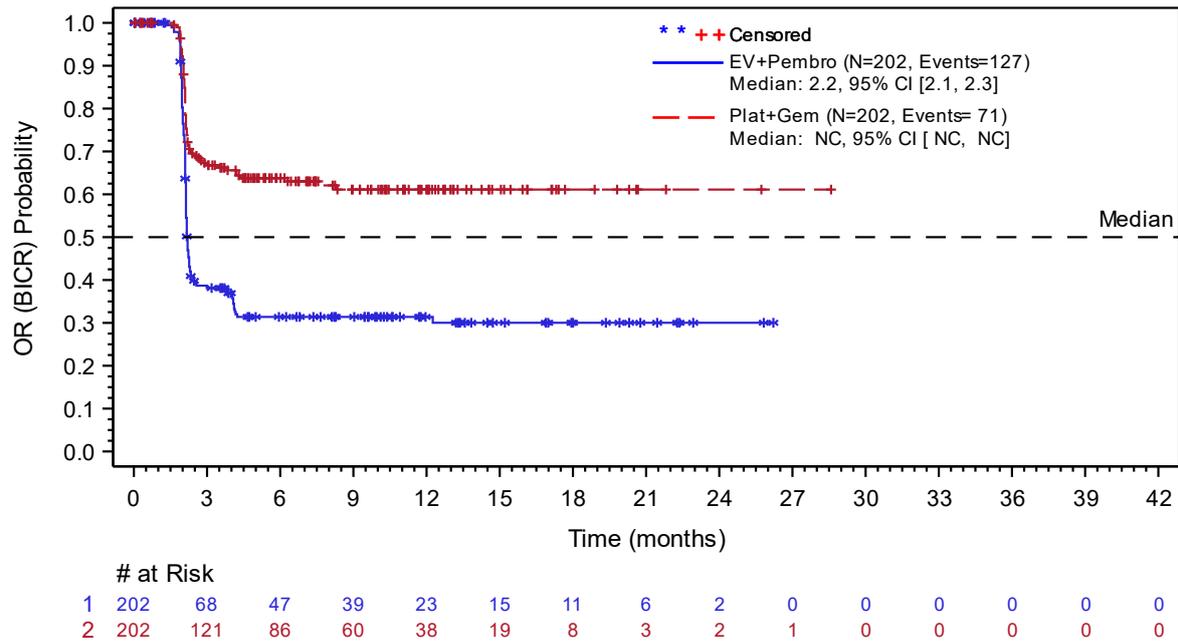


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Gesamtansprechen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
Quelle: Siehe Anhang 4-G

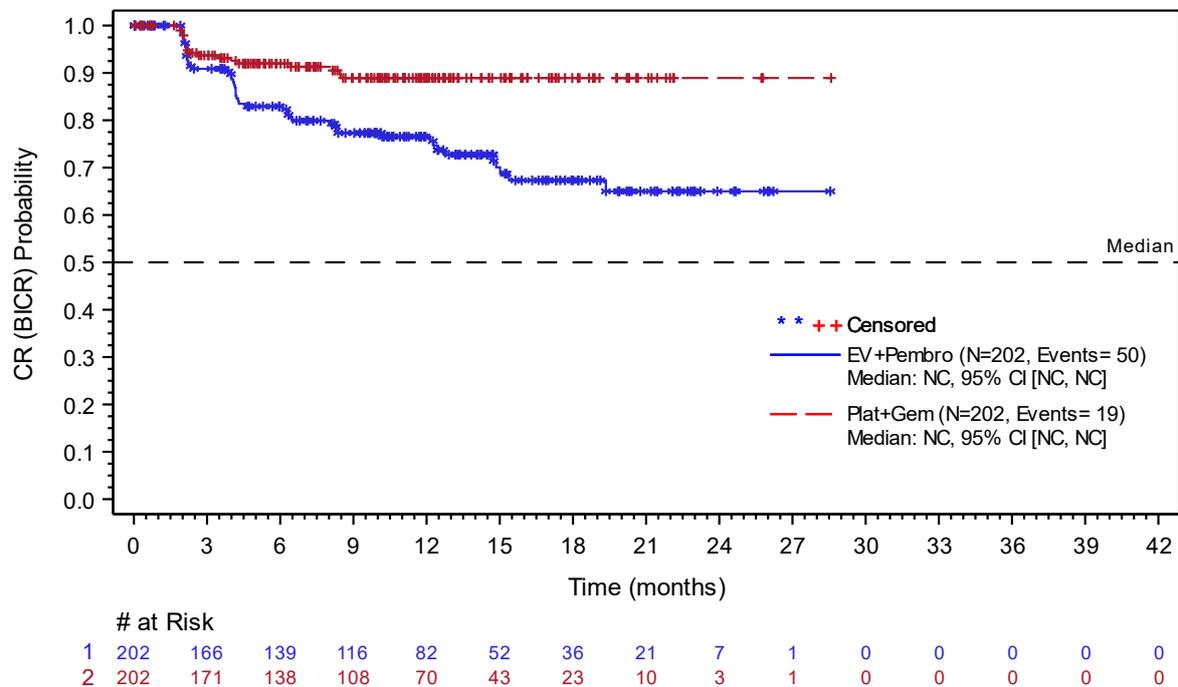


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Komplette Remission – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
Quelle: Siehe Anhang 4-G

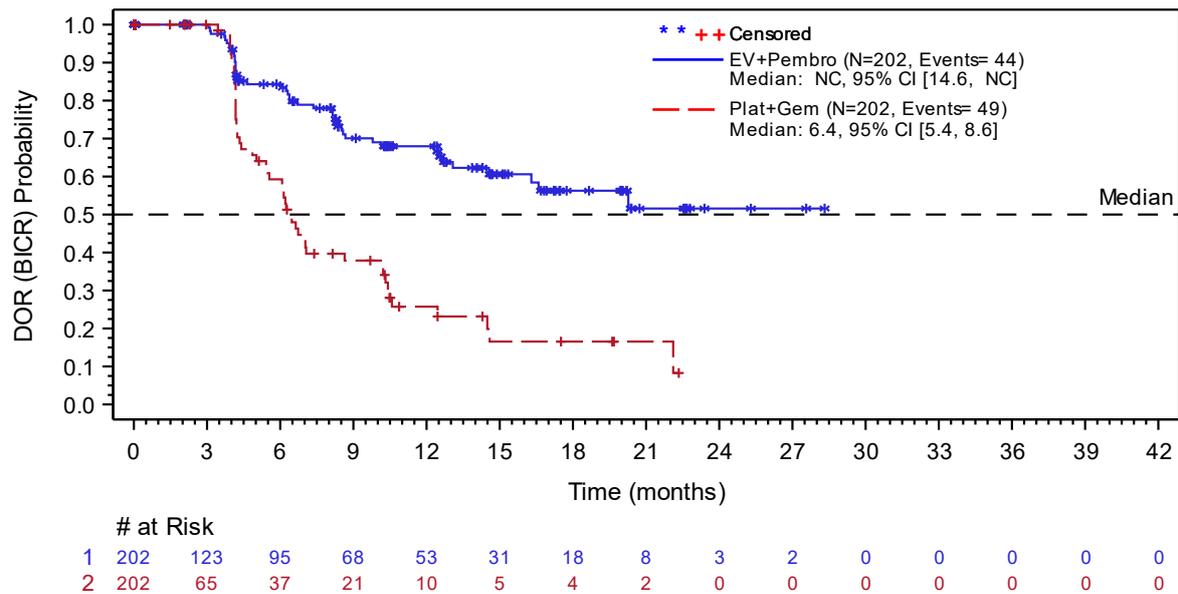


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Dauer des Ansprechens – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
Quelle: Siehe Anhang 4-G

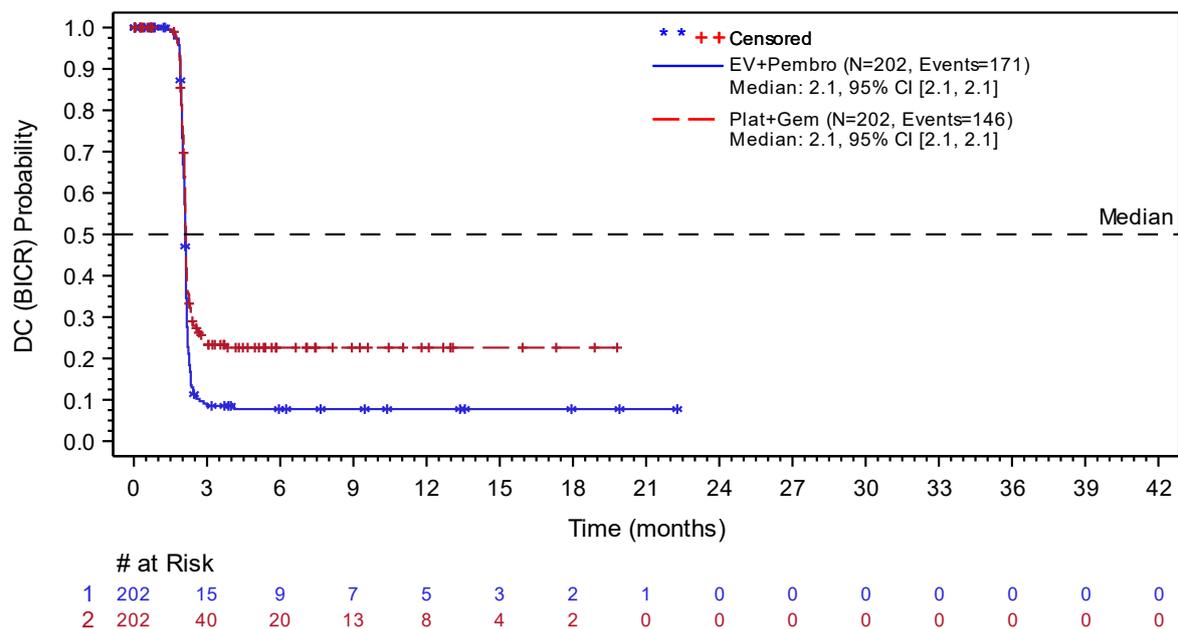


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ansprechen: Krankheitskontrolle – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Schmerzen (BPI-SF)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Der BPI-SF ist ein etablierter Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrads von Schmerzen und ihrer Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit speziell im Rahmen klinischer Studien. Im Fragebogen wurden Selbsteinschätzungen anhand der jeweiligen Fragen auf einer Likert-Skala von 0-10 Punkten angegeben, wobei höhere Werte auf schlechtere Ergebnisse hinweisen. Schlimmste Schmerzen, Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerzen wurden als Steigerungen von ≥ 2 Punkten als Responseschwelle gegenüber dem Wert zur Baseline definiert.</p> <p>Der Endpunkt Schmerzen anhand des BPI-SF wurde wie folgt ausgewertet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden, erfasst durch Frage 3 des BPI-SF 2. Beeinträchtigung durch Schmerzen, erfasst durch die Fragen 3-6 des BPI-SF 3. Durchschnittliche Beeinträchtigung durch Schmerzen, erfasst durch Frage 9 a-g des BPI-SF 4. Einführung einer neuen Opioid-Medikation zur Schmerzbehandlung und 5. Schmerzprogression: Ein zusammengesetzter Endpunkt aus 1. (schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden) und 4. (Einführung einer neuen Opioid-Medikation). <p>Erhebung</p> <p>Alle PRO Fragebögen wurden elektronisch auf einem dafür vorgesehenen Gerät ausgefüllt (ePROs). Die Erhebung der Baseline (Woche 0) fand am ersten Tag des ersten Zyklus bis zu 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienbehandlung statt. Nach der Erhebung der Baseline wurden die Fragebögen einige Tage vor jeder Visite von den Patienten zu Hause ausgefüllt. Die Patienten erhielten digitale Unterstützung (z. B. Anleitung), um die Fragebögen zwischen den Visiten zu Hause auszufüllen. Das ePRO-Gerät forderte die Patienten auf, die Fragebögen zu den vorgesehenen Erhebungszeitpunkten auszufüllen. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Daten zwischen den Studienbehandlungen erfasst wurden.</p> <p>Die von den Patienten auf dem elektronischen Gerät ausgefüllten Informationen wurden automatisch auf eine zentrale Website hochgeladen. Der Prüfer oder der Beauftragte des Prüfzentrums überwachte die Fragebogendaten auf der Website für jeden Patienten während der Studienbehandlung und des Nachbeobachtungszeitraums und konnte so etwaige Probleme mit der Einhaltung der Vorschriften ansprechen. Sollte ein Patient die Fragebögen nicht gemäß dem Prüfplan ausgefüllt haben, sollte der Prüfer oder der Beauftragte des Prüfzentrums den Vorfall als Protokollabweichung dokumentieren.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte nach der Baseline waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • drei bis vier Tage nach der Erhebung zur Baseline (Woche 0) • wöchentlich in den Wochen zwei bis zwölf • einmalig in Woche 14 • und alle drei Wochen ab Woche 17 (auch während der Survival-Nachbeobachtung und nach einer Krankheitsprogression) <p>Zensierung</p> <p>Patienten, bei denen es vor dem Ende der Nachbeobachtung, der anschließenden Krebsbehandlung oder dem Tod (falls die Krankheit vor dem Tod nicht fortgeschritten war) nicht zu einer erstmaligen klinisch bedeutsamen Verschlechterung gegenüber Baseline kam, wurden zum Datum der letzten verfügbaren PRO-Bewertung (d. h. dem Datum des letzten nicht fehlenden Wertes) zensiert. Für den zusammengesetzten Endpunkt Schmerzprogression erfolgte die Zensierung am Datum der letzten Schmerzbeurteilung oder am Datum der letzten Beurteilung der Einnahme einer Opioid-Medikation gegen Schmerzen, je nachdem, was zuletzt eintrat. Patienten,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>bei denen keine Beurteilung zur Baseline vorlag, Patienten, bei denen keine Beurteilungen nach Baseline vorlagen, oder Patienten, deren Werte zur Baseline keine weitere Verschlechterung zuließen, wurden am Tag der Randomisierung zensiert. Tod oder Fortschreiten der Erkrankung wurden nicht als Verschlechterung gewertet. Eine Erhaltungstherapie (z. B. Avelumab), die nach Abbruch oder Abschluss der Chemotherapie im Kontrollarm verabreicht wurde, wurde nicht als nachfolgende Krebstherapie betrachtet (d. h. der Erhalt einer solchen Therapie stellte keinen Zensierungsgrund dar).</p> <p>Auswertung</p> <p><i>Deskriptive Analyse</i></p> <p>Die absoluten Werte bei jeder Visite sowie die Veränderung relativ zur Baseline zu jeder Visite bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden für jede Behandlungsgruppe tabellarisch und graphisch zusammengefasst. Die deskriptiven Statistiken umfassten die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten insgesamt und bei jeder Visite, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum.</p> <p>Es wurden Liniendiagramme erstellt, die die (beobachtete) mittlere Veränderung relativ zur Baseline mit der mittleren Veränderung \pm Standardfehler (SE) als Fehlerbalken für jede Visite pro Behandlungsgruppe darstellen. Die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten bei jeder Visite wurde ebenfalls im Diagramm dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse werden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><i>Primäre Analyse</i></p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand von Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 2 Punkte unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis des mITT1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mITT2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>
Quelle: (11)	<p>Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>; ePRO: elektronisches Gerät zum Ausfüllen der PRO; mITT: <i>modified Intention to Treat</i>; PRO: <i>Patient-Reported Outcomes</i>, Patienten-berichtete Endpunkte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) 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
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts BPI-SF aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-43: Rücklaufquote des BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Baseline	209/240 (87,1 %)	190/242 (78,5 %)
Woche 1	190/239 (79,5 %)	179/235 (76,2 %)
Woche 2	204/239 (85,4 %)	173/235 (73,6 %)
Woche 3	199/239 (83,3 %)	185/235 (78,7 %)
Woche 4	195/239 (81,6 %)	183/235 (77,9 %)
Woche 5	193/238 (81,1 %)	187/233 (80,3 %)
Woche 6	189/238 (79,4 %)	174/233 (74,7 %)

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote^a	Rücklaufquote^a
Woche 7	196/236 (83,1 %)	187/233 (80,3 %)
Woche 8	192/235 (81,7 %)	167/230 (72,6 %)
Woche 9	198/234 (84,6 %)	177/230 (77,0 %)
Woche 10	191/234 (81,6 %)	166/228 (72,8 %)
Woche 11	196/233 (84,1 %)	168/226 (74,3 %)
Woche 12	186/233 (79,8 %)	159/223 (71,3 %)
Woche 14	185/231 (80,1 %)	153/221 (69,2 %)
Woche 17	178/227 (78,4 %)	156/217 (71,9 %)
Woche 20	167/226 (73,9 %)	126/211 (59,7 %)
Woche 23	162/223 (72,6 %)	115/206 (55,8 %)
Woche 26	156/220 (70,9 %)	108/200 (54,0 %)
Woche 29	157/215 (73,0 %)	100/198 (50,5 %)
Woche 32	135/214 (63,1 %)	83/187 (44,4 %)
Woche 35	132/211 (62,6 %)	76/180 (42,2 %)
Woche 38	132/208 (63,5 %)	74/174 (42,5 %)
Woche 41	129/202 (63,9 %)	65/164 (39,6 %)
Woche 44	108/190 (56,8 %)	60/148 (40,5 %)
Woche 47	100/172 (58,1 %)	56/142 (39,4 %)
Woche 50	89/162 (54,9 %)	51/132 (38,6 %)
Woche 53	79/149 (53,0 %)	46/122 (37,7 %)
Woche 56	81/140 (57,9 %)	39/117 (33,3 %)
Woche 59	72/132 (54,5 %)	37/107 (34,6 %)
Woche 62	65/127 (51,2 %)	32/100 (32,0 %)
Woche 65	58/112 (51,8 %)	30/92 (32,6 %)
Woche 68	53/105 (50,5 %)	25/83 (30,1 %)
Woche 71	51/98 (52,0 %)	22/79 (27,8 %)
Woche 74	47/92 (51,1 %)	21/66 (31,8 %)
Woche 77	44/82 (53,7 %)	18/62 (29,0 %)
Woche 80	40/73 (54,8 %)	14/55 (25,5 %)
Woche 83	37/70 (52,9 %)	13/49 (26,5 %)
Woche 86	34/63 (54,0 %)	12/40 (30,0 %)
Woche 89	33/57 (57,9 %)	11/38 (28,9 %)
Woche 92	27/49 (55,1 %)	8/33 (24,2 %)
Woche 95	22/41 (53,7 %)	9/30 (30,0 %)

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Woche 98	18/35 (51,4 %)	6/27 (22,2 %)
Woche 101	14/30 (46,7 %)	5/25 (20,0 %)
Woche 104	10/26 (38,5 %)	4/20 (20,0 %)
Woche 107	8/24 (33,3 %)	3/16 (18,8 %)
Woche 110	6/21 (28,6 %)	3/15 (20,0 %)
Woche 113	8/18 (44,4 %)	2/15 (13,3 %)
Woche 116	5/15 (33,3 %)	3/14 (21,4 %)
Woche 119	5/11 (45,5 %)	1/12 (8,3 %)
Woche 122	4/9 (44,4 %)	3/9 (33,3 %)
Woche 125	3/8 (37,5 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 128	1/6 (16,7 %)	3/6 (50,0 %)
Woche 131	1/4 (25,0 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 134	1/4 (25,0 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 137	1/2 (50,0 %)	2/5 (40,0 %)
Woche 140	0/1 (0,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 143	0/1 (0,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 146	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 149	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 152	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, bezogen auf diejenigen, von denen erwartet wurde, dass sie zu dieser Studienwoche den Fragebogen ausfüllten.

Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; mITT: *modified Intention to Treat*; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patienten der Analyse, Pem: Pembrolizumab

In der Tabelle 4-43 sind die Rücklaufquoten des BPI-SF zum primären Datenschnitt für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, dargestellt. Zur Baseline füllten 87,1 % der Patienten (209 von 240) des Interventionsarms Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und 78,5 % der Patienten (190 von 242) des Kontrollarms Cisplatin + Gemcitabin den BPI-SF Fragebogen aus. In den nachfolgenden Visiten nahm die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen ab. Bis Woche 29 lag die Rücklaufquote unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bei über 70 % und fiel nach Woche 98 auf unter 50 % ab. Im Kontrollarm wurde noch bis in Woche 17 eine Rücklaufquote von knapp 70 % erzielt, woraufhin sie in den folgenden Wochen abnahm.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	130/240 (54,2 %)	2,0 [1,3; 4,5]	113/242 (46,7 %)	1,8 [1,1; 3,2]	0,894 [0,681; 1,174] p = 0,4201
Schmerzintensität	87/240 (36,3 %)	17,6 [9,3; n. b.]	64/242 (26,4 %)	n. e. [9,4; n. b.]	1,108 [0,776; 1,581] p = 0,5673
Beeinträchtigung durch Schmerzen	122/240 (50,8 %)	3,9 [2,0; 7,3]	98/242 (40,5 %)	4,5 [2,0; 7,3]	0,957 [0,714; 1,282] p = 0,7617
Einführung einer neuen Opioid-Medikation	27/240 (11,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	23/242 (9,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,912 [0,505; 1,648] p = 0,7607
Schmerzprogression ^d	130/240 (54,2 %)	2,0 [1,3; 4,5]	113/242 (46,7 %)	1,5 [1,1; 3,1]	0,899 [0,685; 1,180] p = 0,4424
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ d: Zusammengesetzter Endpunkt aus den Operationalisierungen Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden und Einführung einer neuen Opioid-Medikation Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Die Zeit bis zur Steigerung der Schmerzen wurde durch einen Anstieg von ≥ 2 (MID) seit der Randomisierung definiert. Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>; Cis: Cisplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i>, Kombiniertes positiver Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht PD-L1: <i>Programmed death ligand 1</i>; Pem: Pembrolizumab</p>					

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-44 dargestellt.

In den Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt BPI-SF zeigten sich für die Komponenten

schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (siehe Abbildung 16), Schmerzintensität (siehe Abbildung 17), Beeinträchtigung durch Schmerzen (siehe Abbildung 18), Einführung einer neuen Opioid-Medikation (siehe Abbildung 19) und Schmerzprogression (siehe Abbildung 20) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und der Chemotherapie Cisplatin + Gemcitabin. Für die Auswertungen „Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden“, „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ konnten Verläufe dargestellt werden. Über den Studienverlauf hinweg sind die Ergebnisse für beide Arme hinsichtlich des BPI-SF vergleichbar (siehe Anhang 4-G).

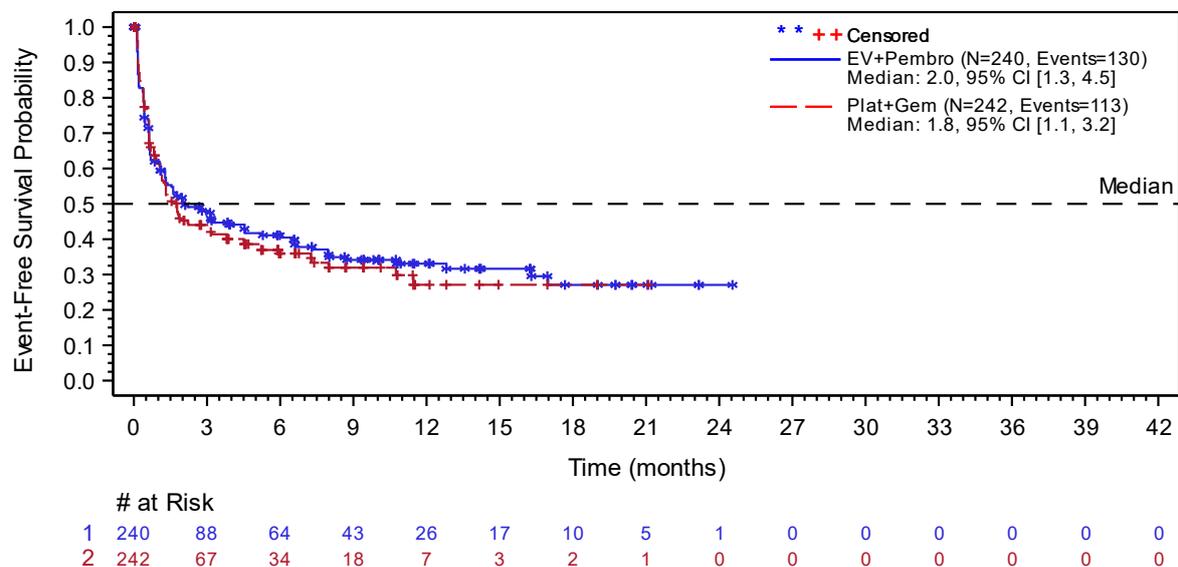


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

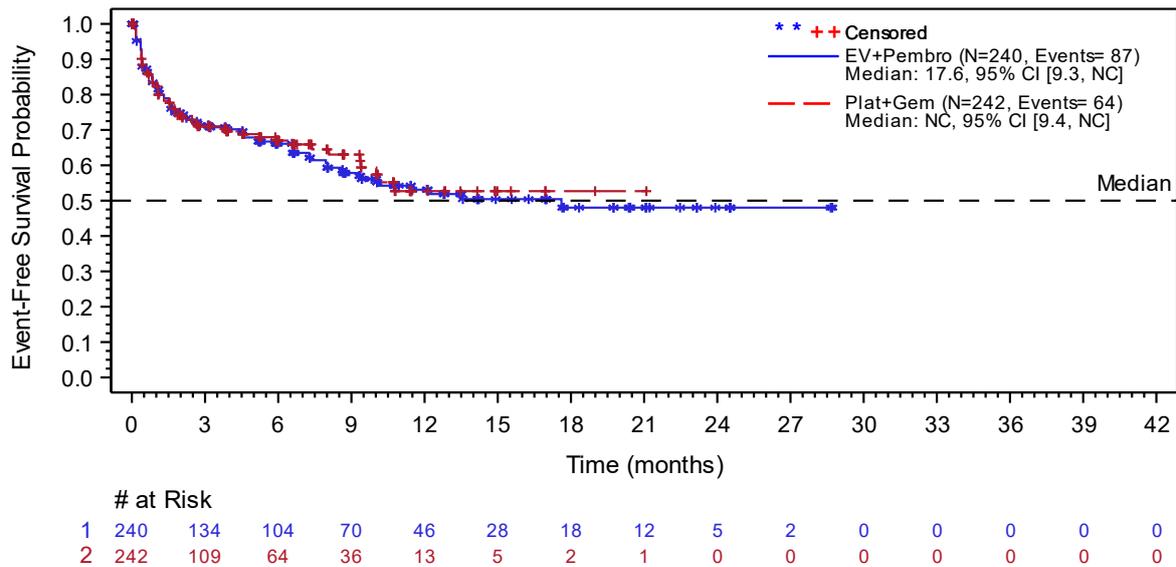


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzintensität – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

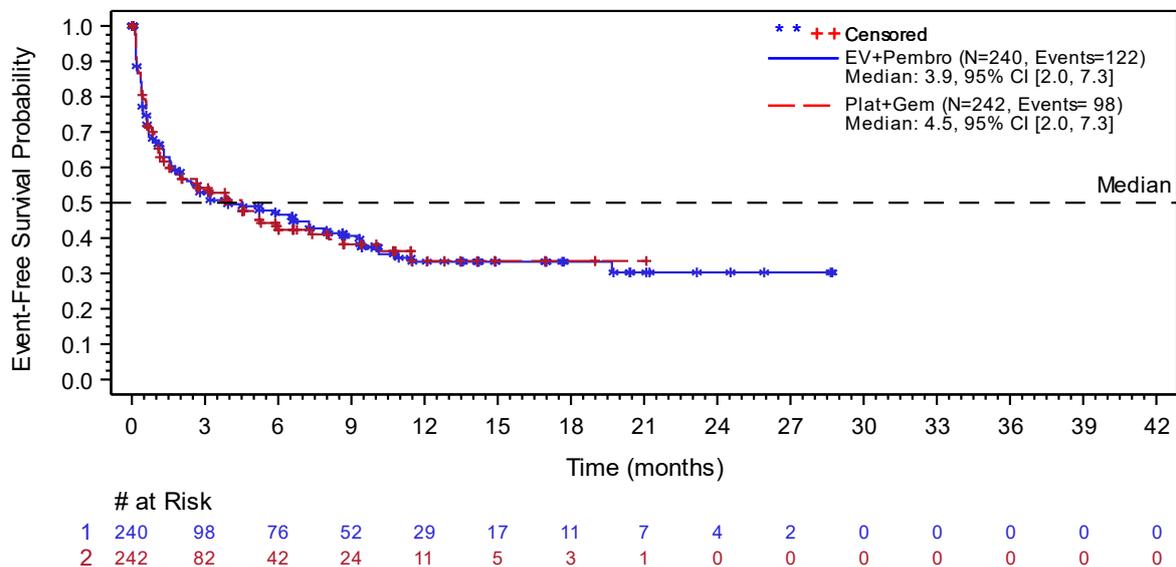


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Beeinträchtigung durch Schmerzen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

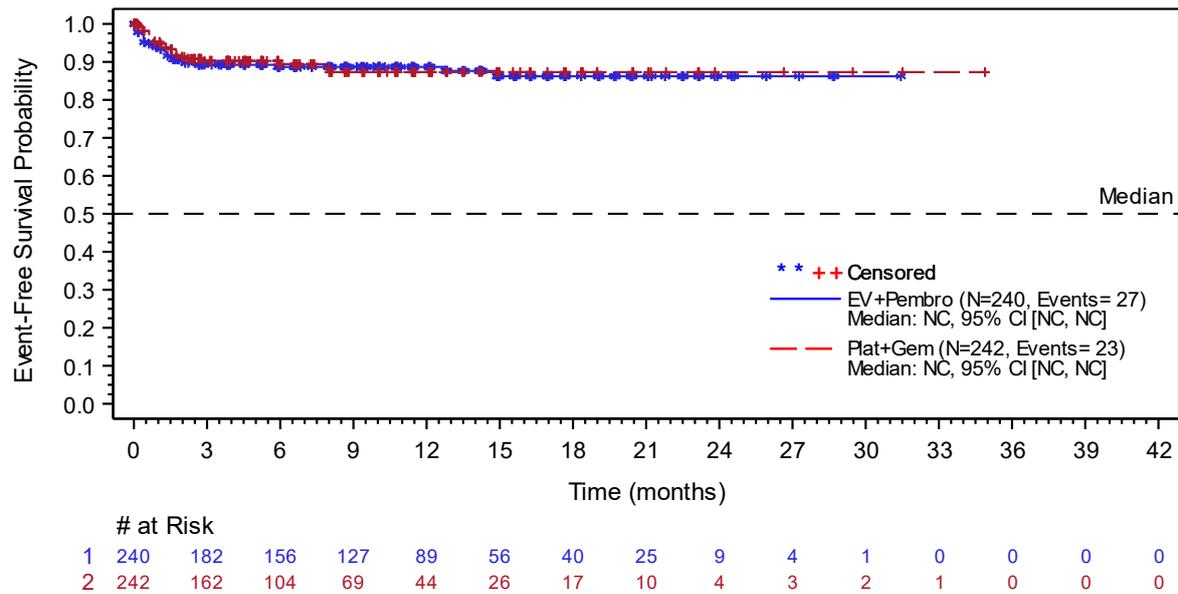


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Einführung einer neuen Opioid-Medikation – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

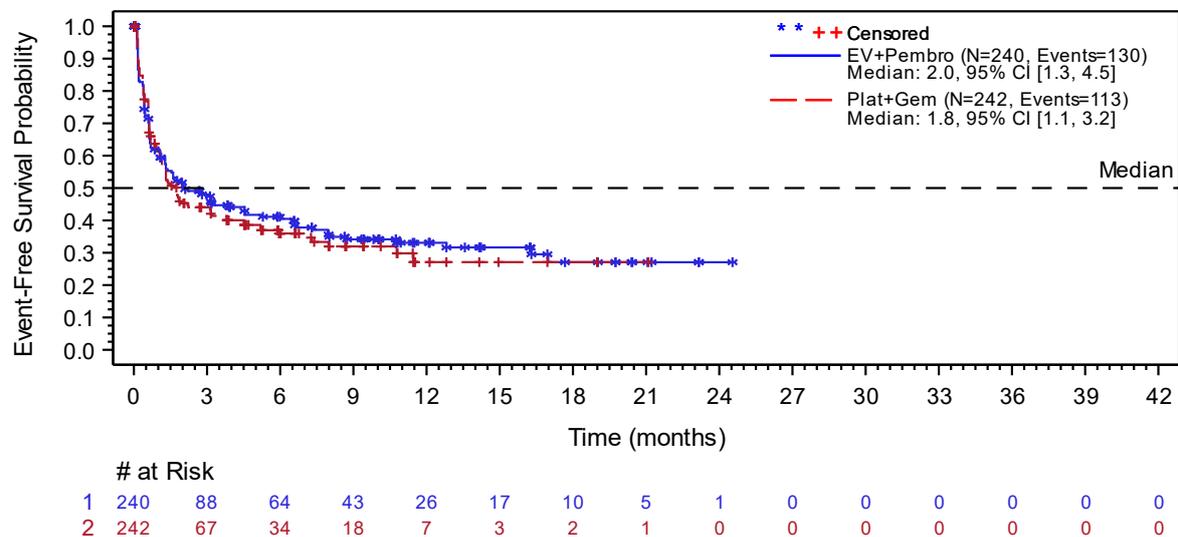


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzprogression – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-45: Rücklaufquote des BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem	Carbo + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Baseline	166/202 (82,2 %)	168/202 (83,2 %)
Woche 1	142/201 (70,6 %)	146/197 (74,1 %)
Woche 2	154/198 (77,8 %)	151/194 (77,8 %)
Woche 3	139/196 (70,9 %)	149/193 (77,2 %)
Woche 4	147/193 (76,2 %)	151/190 (79,5 %)
Woche 5	139/193 (72,0 %)	155/190 (81,6 %)
Woche 6	147/191 (77,0 %)	145/190 (76,3 %)
Woche 7	150/191 (78,5 %)	149/190 (78,4 %)
Woche 8	150/191 (78,5 %)	146/189 (77,2 %)
Woche 9	142/190 (74,7 %)	141/188 (75,0 %)
Woche 10	139/188 (73,9 %)	142/187 (75,9 %)
Woche 11	138/186 (74,2 %)	126/186 (67,7 %)
Woche 12	143/186 (76,9 %)	130/185 (70,3 %)
Woche 14	140/185 (75,7 %)	125/180 (69,4 %)
Woche 17	132/181 (72,9 %)	120/174 (69,0 %)
Woche 20	120/180 (66,7 %)	104/169 (61,5 %)
Woche 23	117/177 (66,1 %)	88/159 (55,3 %)
Woche 26	114/173 (65,9 %)	81/154 (52,6 %)
Woche 29	107/170 (62,9 %)	77/150 (51,3 %)
Woche 32	102/165 (61,8 %)	64/142 (45,1 %)
Woche 35	98/163 (60,1 %)	62/135 (45,9 %)
Woche 38	97/157 (61,8 %)	56/129 (43,4 %)
Woche 41	95/153 (62,1 %)	52/122 (42,6 %)
Woche 44	86/141 (61,0 %)	49/108 (45,4 %)
Woche 47	79/131 (60,3 %)	43/98 (43,9 %)
Woche 50	75/126 (59,5 %)	36/92 (39,1 %)
Woche 53	76/120 (63,3 %)	31/80 (38,8 %)
Woche 56	72/112 (64,3 %)	30/73 (41,1 %)
Woche 59	69/106 (65,1 %)	23/64 (35,9 %)
Woche 62	62/94 (66,0 %)	20/60 (33,3 %)

	EV + Pem	Carbo + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Woche 65	43/88 (48,9 %)	17/52 (32,7 %)
Woche 68	46/83 (55,4 %)	13/48 (27,1 %)
Woche 71	42/79 (53,2 %)	13/42 (31,0 %)
Woche 74	38/71 (53,5 %)	11/38 (28,9 %)
Woche 77	37/64 (57,8 %)	11/33 (33,3 %)
Woche 80	36/60 (60,0 %)	8/30 (26,7 %)
Woche 83	30/56 (53,6 %)	9/26 (34,6 %)
Woche 86	26/49 (53,1 %)	6/20 (30,0 %)
Woche 89	20/43 (46,5 %)	7/17 (41,2 %)
Woche 92	19/36 (52,8 %)	6/14 (42,9 %)
Woche 95	14/29 (48,3 %)	4/11 (36,4 %)
Woche 98	10/23 (43,5 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 101	7/17 (41,2 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 104	7/13 (53,8 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 107	7/12 (58,3 %)	2/7 (28,6 %)
Woche 110	3/9 (33,3 %)	2/5 (40,0 %)
Woche 113	4/5 (80,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 116	3/4 (75,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 119	2/4 (50,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 122	2/4 (50,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 125	2/3 (66,7 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 128	1/3 (33,3 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 131	1/3 (33,3 %)	0/1 (0,0 %)
Woche 134	1/1 (100 %)	0/1 (0,0 %)
Woche 137	1/1 (100 %)	0/1 (0,0 %)

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, bezogen auf diejenigen, von denen erwartet wurde, dass sie zu dieser Studienwoche den Fragebogen ausfüllten.

Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; mITT: *modified Intention to Treat*; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab

In der Tabelle 4-45 sind die Rücklaufquoten des BPI-SF zum primären Datenschnitt für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, dargestellt. Zur Baseline füllten 82,2 % der Patienten (166 von 202) des Interventionsarms Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und 83,2 % der Patienten (168 von 202) des Kontrollarms Carboplatin + Gemcitabin den Fragebogen BPI-SF aus. In den folgenden Visiten nahm die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen ab. Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde bis Woche 17 eine Rücklaufquote von über 70 % erzielt, in den folgenden Wochen lag sie meist bei über 50 %. Im Kontrollarm wurde bis Woche 12 eine Rücklaufquote von etwa 70 % erreicht und betrug danach mehrheitlich über 30 %.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,7; 2,2]	0,681 [0,497; 0,935] p = 0,0158
Schmerzintensität	57/202 (28,2 %)	20,4 [17,6; n. b.]	78/202 (38,6 %)	6,6 [2,4; 12,8]	0,561 [0,379; 0,829] p = 0,0035
Beeinträchtigung durch Schmerzen	79/202 (39,1 %)	9,4 [1,8; 18,3]	97/202 (48,0 %)	1,8 [1,3; 3,2]	0,786 [0,560; 1,104] p = 0,1683
Einführung einer neuen Opioid-medikation	12/202 (5,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	14/202 (6,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,594 [0,259; 1,362] p = 0,2143
Schmerzprogression ^d	85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,6; 2,0]	0,662 [0,482; 0,910] p = 0,0100
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ d: Zusammengesetzte Analyse aus den Operationalisierungen Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden und Einführung einer neuen Opioid-Medikation Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Die Zeit bis zur Steigerung der Schmerzen wurde durch einen Anstieg von ≥ 2 (MID) seit der Randomisierung definiert. Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>; Carbo: Carboplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i>, Kombiniertes positiver Score; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: <i>Programmed death ligand 1</i>; Pem: Pembrolizumab</p>					

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-46 dargestellt.

In den Analysen für die Beeinträchtigung durch Schmerzen und die Einführung einer neuen Opioid-Medikation zeigten sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der Kontrolle Carboplatin + Gemcitabin numerische Vorteile. In den weiteren Ereigniszeitanalysen war dieser Vorteil jedoch statistisch signifikant. So dauerte es mehr als doppelt so lange, bis eine Zunahme der Schmerzen unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zum Kontrollarm eintrat. Darüber hinaus trat beispielsweise eine klinisch relevante Erhöhung der Schmerzintensität erst 13,8 Monate (Median) später im Interventionsarm als im Kontrollarm auf.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigte sich in den Analysen schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden (HR [95 %-KI]: 0,681 [0,497; 0,935]; $p = 0,0158$; siehe Abbildung 21), Schmerzintensität (HR [95 %-KI]: 0,561 [0,379; 0,829]; $p = 0,0035$; siehe Abbildung 22) und im kombinierten Endpunkt Schmerzprogression (HR [95 %-KI]: 0,662 [0,482; 0,910]; $p = 0,0100$; siehe Abbildung 25). In der Gesamtschau war der Behandlungsvorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Gemcitabin im Endpunkt Schmerzen klinisch relevant. Für die Auswertungen „Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden“, „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ konnten Verläufe dargestellt werden. Über den Studienverlauf hinweg können die positiven Effekte für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab beibehalten werden. Dies gilt auch für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerzen“, der in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein signifikantes Ergebnis aufwies (siehe Anhang 4-G).

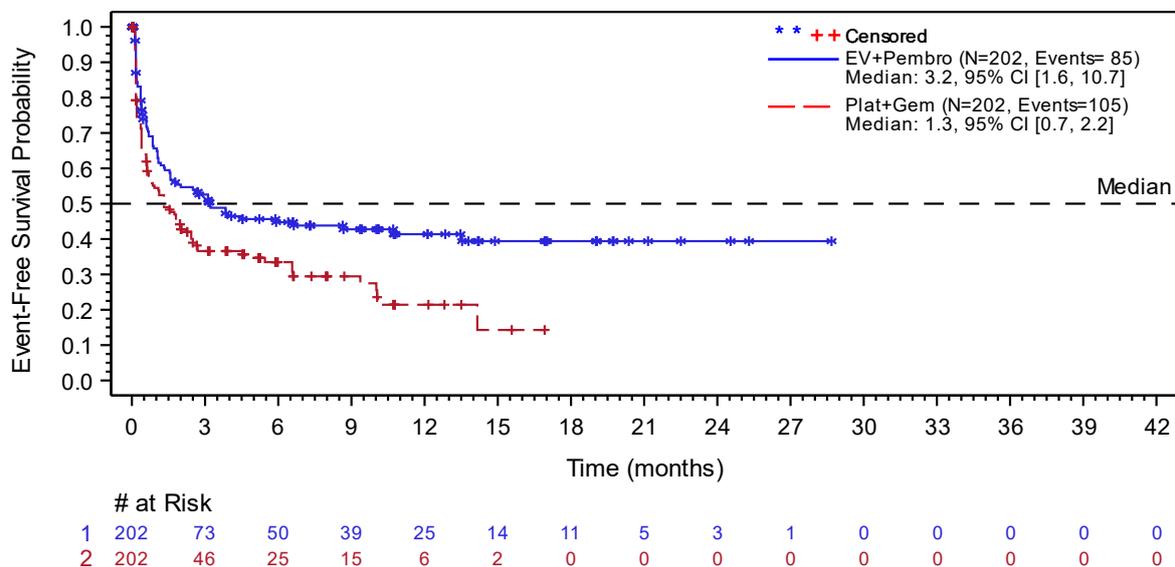


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

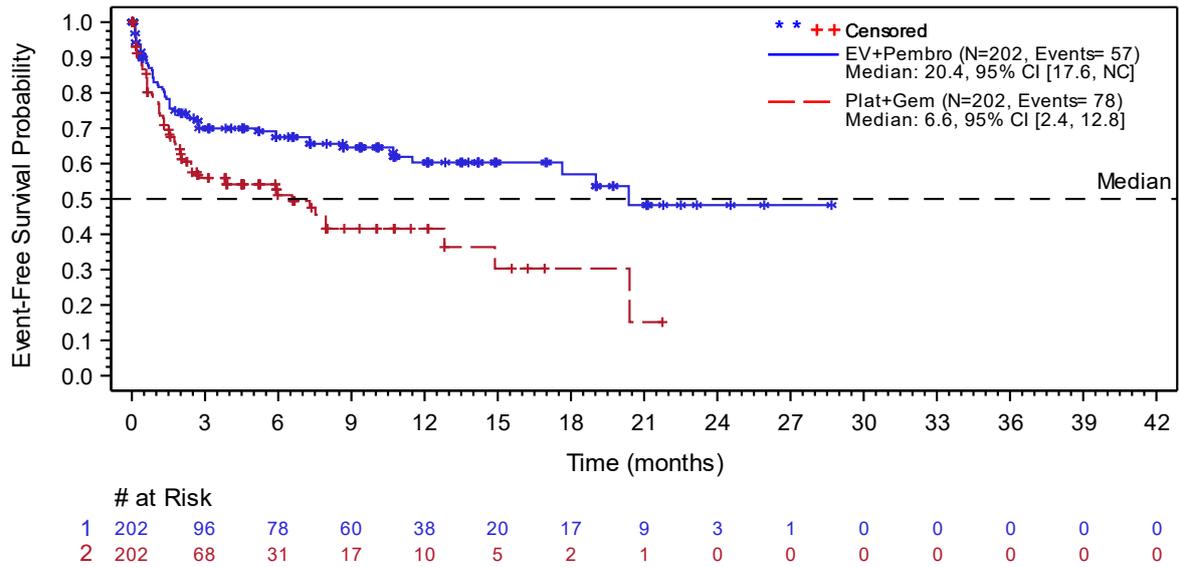


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzintensität – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

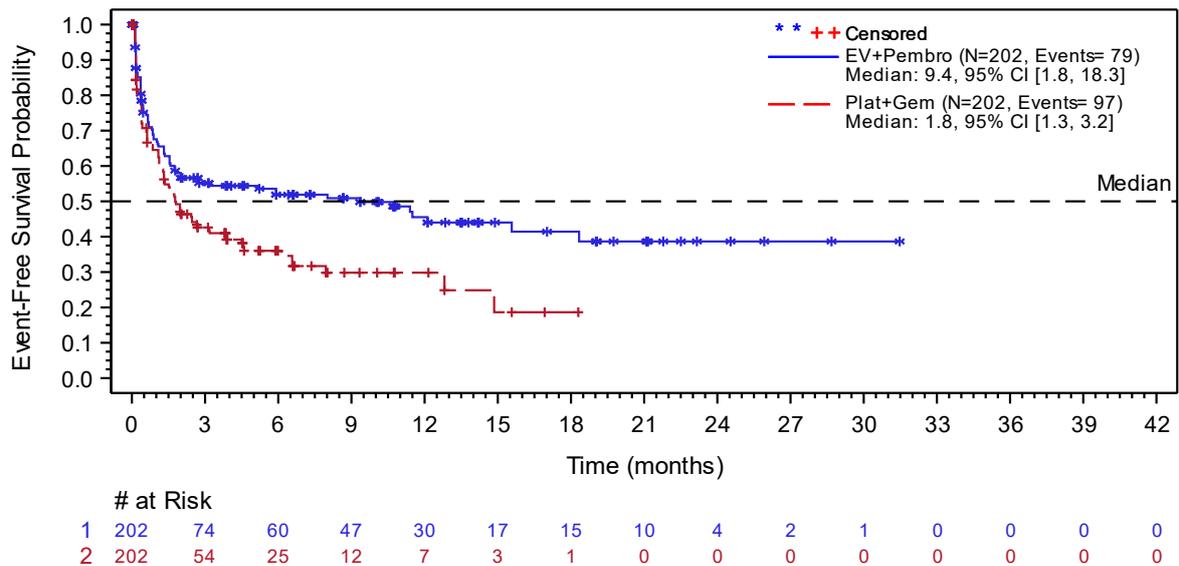


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Beeinträchtigung durch Schmerzen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

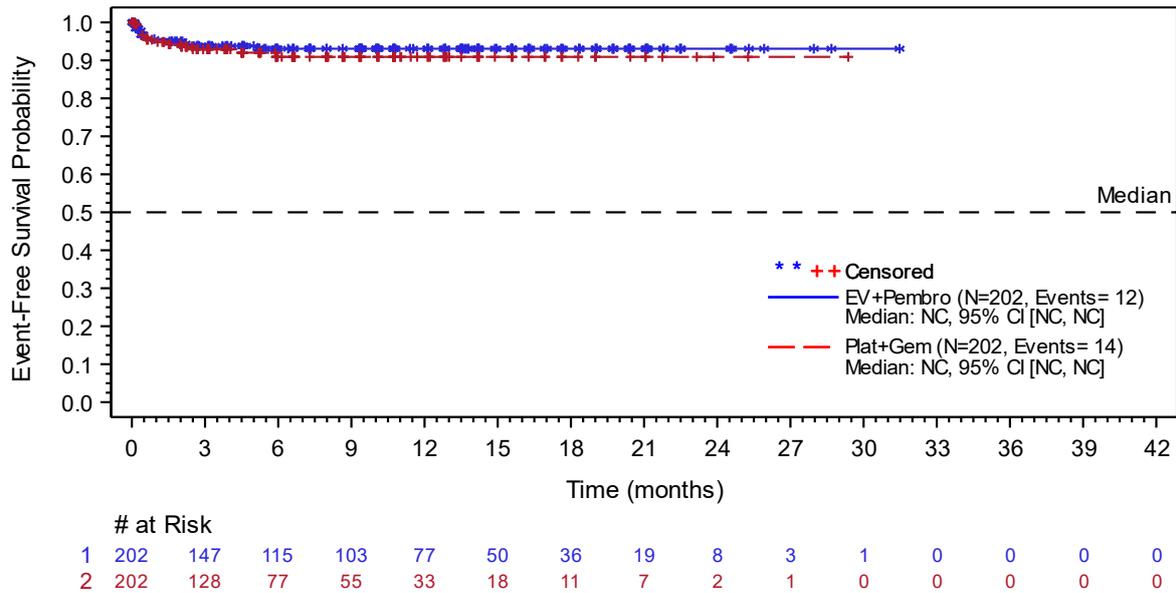


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Einführung einer neuen Opioid-Medikation – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

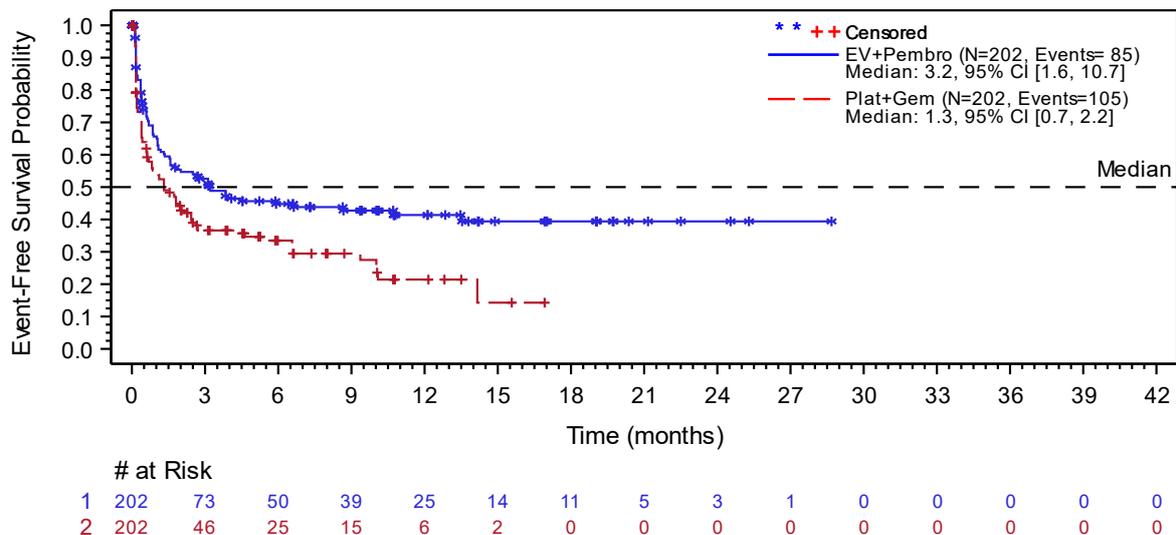


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF): Schmerzprogression – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Zur Bewertung der Symptomatik wurde in der Studie EV-302 der EORTC QLQ-C30 Fragebogen herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus insgesamt 30 Fragen, die einer Globalskala (Werte 1–7), den fünf Multi-Item-Funktionsskalen sowie drei Symptomskalen und sechs einzelnen Items zugeordnet werden können (Werte 1–4). Er deckt dabei die folgenden Dimensionen der Symptomatik der erkrankten Patienten ab: „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Durchfall“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“. Die Bewertungen der Patienten wurden mit einer Werteskala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) Punkten angegeben, wobei höhere Werte einer stärkeren Symptomatik entsprachen und somit negativ zu bewerten waren.</p> <p>Für die EORTC-Fragebögen wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf der Skala von 0-100 als klinisch relevantes Responsekriterium angesehen und vom G-BA für Responderanalysen akzeptiert (22).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung ist für alle PROs identisch und kann dem Endpunkt BPI-SF (siehe Tabelle 4-41) entnommen werden.</p> <p>Zensierung</p> <p>Die Zensierung ist für alle PROs identisch und kann dem Endpunkt BPI-SF (siehe Tabelle 4-41) entnommen werden.</p> <p>Auswertung</p> <p><i>Deskriptive Analyse</i></p> <p>Für jede Dimension des EORTC QLQ-C30 wurden die absoluten Werte bei jeder Visite sowie die Veränderung relativ zur Baseline bei jeder Visite bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts tabellarisch und graphisch für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die deskriptiven Statistiken umfassten die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten insgesamt und bei jeder Visite, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum.</p> <p>Es wurden Liniendiagramme erstellt, die die (beobachtete) mittlere Veränderung relativ zur Baseline mit der mittleren Veränderung \pm SE als Fehlerbalken für jede Visite pro Behandlungsgruppe darstellen. Die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten bei jeder Visite wurde ebenfalls im Diagramm dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse werden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><i>Primäre Analyse</i></p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für jede der oben genannten Dimensionen der Symptomatik im EORTC QLQ-C30 unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis des mITT1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mITT2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>
Quelle: (11)	

Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; mITT: *modified Intention to Treat*; PRO: *Patient-Reported Outcomes*, Patienten-berichtete Endpunkte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-49: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Baseline	206/240 (85,8 %)	188/242 (77,7 %)
Woche 1	190/239 (79,5 %)	173/235 (73,6 %)
Woche 2	203/239 (84,9 %)	171/235 (72,8 %)
Woche 3	198/239 (82,8 %)	184/235 (78,3 %)
Woche 4	194/239 (81,2 %)	183/235 (77,9 %)
Woche 5	190/238 (79,8 %)	187/233 (80,3 %)
Woche 6	188/238 (79,0 %)	174/233 (74,7 %)
Woche 7	195/236 (82,6 %)	186/233 (79,8 %)
Woche 8	191/235 (81,3 %)	167/230 (72,6 %)
Woche 9	197/234 (84,2 %)	177/230 (77,0 %)
Woche 10	191/234 (81,6 %)	166/228 (72,8 %)
Woche 11	194/233 (83,3 %)	168/226 (74,3 %)
Woche 12	186/233 (79,8 %)	159/223 (71,3 %)
Woche 14	185/231 (80,1 %)	153/221 (69,2 %)
Woche 17	178/227 (78,4 %)	155/217 (71,4 %)
Woche 20	167/226 (73,9 %)	126/211 (59,7 %)
Woche 23	162/223 (72,6 %)	115/206 (55,8 %)
Woche 26	156/220 (70,9 %)	108/200 (54,0 %)
Woche 29	157/215 (73,0 %)	100/198 (50,5 %)
Woche 32	135/214 (63,1 %)	83/187 (44,4 %)
Woche 35	132/211 (62,6 %)	76/180 (42,2 %)
Woche 38	132/208 (63,5 %)	74/174 (42,5 %)
Woche 41	129/202 (63,9 %)	65/164 (39,6 %)
Woche 44	108/190 (56,8 %)	60/148 (40,5 %)
Woche 47	100/172 (58,1 %)	56/142 (39,4 %)
Woche 50	89/162 (54,9 %)	51/132 (38,6 %)
Woche 53	79/149 (53,0 %)	46/122 (37,7 %)

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote^a	Rücklaufquote^a
Woche 56	81/140 (57,9 %)	39/117 (33,3 %)
Woche 59	72/132 (54,5 %)	37/107 (34,6 %)
Woche 62	65/127 (51,2 %)	32/100 (32,0 %)
Woche 65	58/112 (51,8 %)	30/92 (32,6 %)
Woche 68	53/105 (50,5 %)	25/83 (30,1 %)
Woche 71	51/98 (52,0 %)	22/79 (27,8 %)
Woche 74	47/92 (51,1 %)	21/66 (31,8 %)
Woche 77	44/82 (53,7 %)	18/62 (29,0 %)
Woche 80	40/73 (54,8 %)	14/55 (25,5 %)
Woche 83	37/70 (52,9 %)	13/49 (26,5 %)
Woche 86	34/63 (54,0 %)	12/40 (30,0 %)
Woche 89	33/57 (57,9 %)	11/38 (28,9 %)
Woche 92	27/49 (55,1 %)	8/33 (24,2 %)
Woche 95	22/41 (53,7 %)	9/30 (30,0 %)
Woche 98	18/35 (51,4 %)	6/27 (22,2 %)
Woche 101	14/30 (46,7 %)	5/25 (20,0 %)
Woche 104	10/26 (38,5 %)	4/20 (20,0 %)
Woche 107	8/24(33,3 %)	3/16 (18,8 %)
Woche 110	6/21 (28,6 %)	3/15 (20,0 %)
Woche 113	8/18 (44,4 %)	2/15 (13,3 %)
Woche 116	5/15 (33,3 %)	3/14 (21,4 %)
Woche 119	5/11 (45,5 %)	1/12 (8,3 %)
Woche 122	4/9 (44,4 %)	3/9 (33,3 %)
Woche 125	3/8 (37,5 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 128	1/6 (16,7 %)	3/6 (50,0 %)
Woche 131	1/4 (25,0 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 134	1/4 (25,0 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 137	1/2 (50,0 %)	2/5 (40,0 %)
Woche 140	0/1 (0,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 143	0/1 (0,0 %)	1/3 (33,3 %)

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Woche 146	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 149	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 152	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, bezogen auf diejenigen, von denen erwartet wurde, dass sie zu dieser Studienwoche den Fragebogen ausfüllten.

Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; mITT: *modified Intention to Treat*; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab

In Tabelle 4-49 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zum primären Datenschnitt (finale Analyse) für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, dargestellt. Zur Baseline füllten 85,8 % der Patienten (206 von 240) des Interventionsarms Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und 77,7 % der Patienten (188 von 242) des Kontrollarms Cisplatin + Gemcitabin diesen Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik aus. In den folgenden Visiten nahm die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen ab. Bis Woche 29 wurde unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab eine Rücklaufquote von mehr als 70 % erreicht, die in den folgenden Wochen weitestgehend bei über 50 % lag. Im Kontrollarm lag noch in Woche 17 eine Rücklaufquote von über 70 % vor.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Symptomskalen	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Fatigue	169/240 (70,4 %)	0,4 [0,4; 0,6]	157/242 (64,9 %)	0,4 [0,4; 0,6]	0,796 [0,624; 1,016] p = 0,0788
Schmerzen	147/240 (61,3 %)	0,7 [0,5; 1,3]	130/242 (53,7 %)	1,1 [0,6; 1,4]	1,024 [0,790; 1,328] p = 0,8870
Übelkeit und Erbrechen	131/240 (54,6 %)	2,0 [1,1; 4,6]	142/242 (58,7 %)	0,4 [0,4; 0,8]	0,550 [0,422; 0,716] p < 0,0001

Symptomskalen	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Kurzatmigkeit	134/240 (55,8 %)	2,4 [1,6; 4,6]	108/242 (44,6 %)	2,0 [1,7; 3,9]	1,033 [0,782; 1,363] p = 0,7954
Appetitverlust	141/240 (58,8 %)	0,9 [0,6; 1,7]	130/242 (53,7 %)	0,6 [0,4; 0,9]	0,746 [0,576; 0,966] p = 0,0268
Schlafstörungen	125/240 (52,1 %)	2,3 [0,9; 4,5]	114/242 (47,1 %)	2,0 [0,9; 3,8]	0,781 [0,589; 1,037] p = 0,0910
Obstipation	125/240 (52,1 %)	2,2 [1,5; 4,5]	133/242 (55,0 %)	0,7 [0,4; 1,3]	0,594 [0,455; 0,776] p = 0,0001
Diarrhö	132/240 (55,0 %)	2,0 [1,3; 3,8]	98/242 (40,5 %)	3,1 [2,0; 9,3]	1,142 [0,862; 1,513] p = 0,3453
Finanzielle Auswirkungen	96/240 (40,0 %)	10,7 [5,9; n. b.]	83/242 (34,3 %)	11,4 [3,2; n. b.]	0,953 [0,696; 1,306] p = 0,7929

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023
a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode
b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression
c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$
Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).
Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik wurde als Abnahme von ≥ 10 Punkten (MID) seit der Randomisierung definiert.
Abkürzungen: Cis: Cisplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombiniertes positives Score; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-50 dargestellt.

In drei Dimensionen des generischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten sich unter der Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin statistisch signifikante Vorteile. So zeigten die Ereigniszeitanalysen in der Dimension Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,550 [0,422; 0,716]; $p < 0,0001$; siehe Abbildung 28), Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,746 [0,576; 0,966]; $p = 0,0268$; siehe Abbildung 30) und hinsichtlich Obstipation (HR [95 %-KI]: 0,594 [0,455; 0,776]; $p = 0,0001$; siehe Abbildung 32) die Überlegenheit von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber

der zVT. Die klinisch relevante Verschlechterung der Domäne Obstipation setzte z. B. bei den Patienten im Interventionsarm im Median 1,5 Monate später ein. Bei den zugehörigen Verlaufskurven der Mittelwerte werden die vorteilhaften Effekte über die Zeit deutlich. Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ergibt sich bei Übelkeit und Erbrechen eine konstante Verbesserung, die bis Woche 23 im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin anhält. Die positiven Effekte beim Appetitverlust zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab sind zwischen Woche 17 und 23 pronunziert, die Obstipation zeigt ab Woche 6 vorteilhafte Ergebnisse (siehe Anhang 4-G).

In den übrigen Dimensionen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bewertung durch die Patienten vor. Die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik war vergleichbar (siehe Abbildung 26, Abbildung 27, Abbildung 29, Abbildung 31, Abbildung 33 und Abbildung 34). Die entsprechenden Verlaufskurven der Mittelwerte waren vergleichbar (siehe Anhang 4-G).

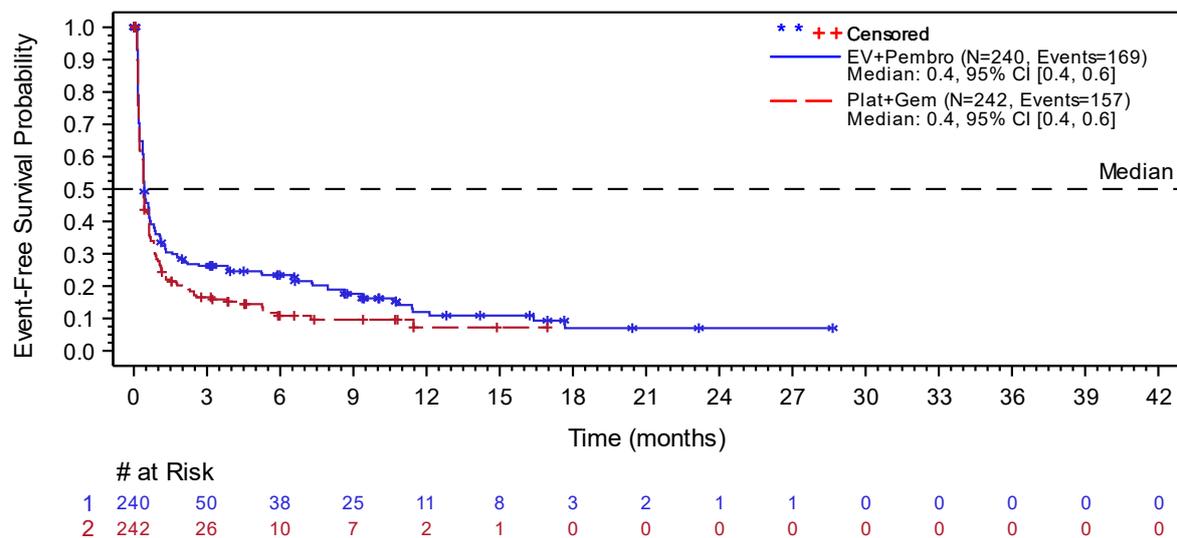


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Fatigue – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

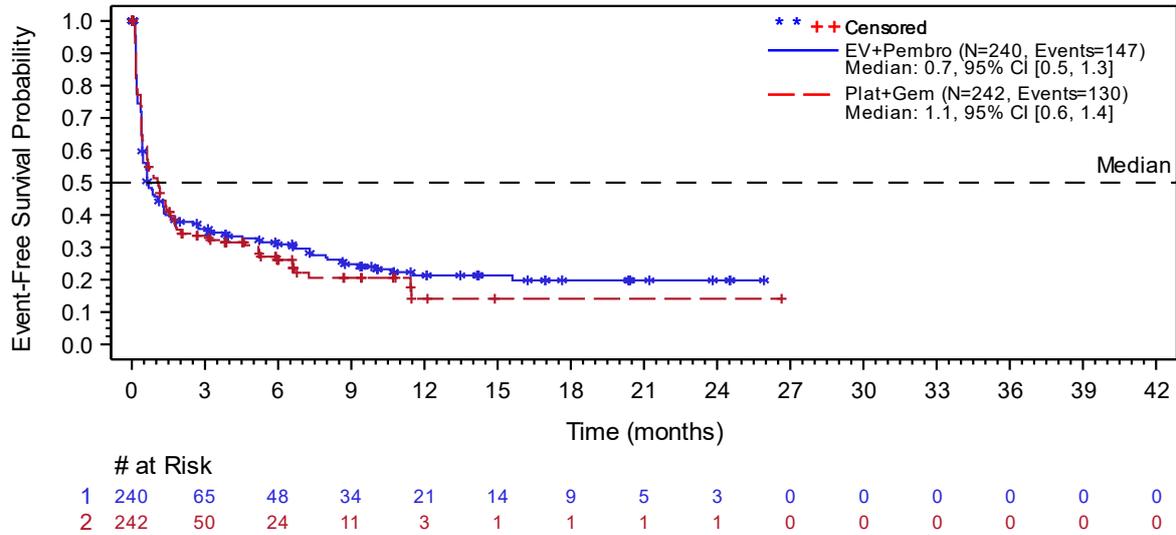


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

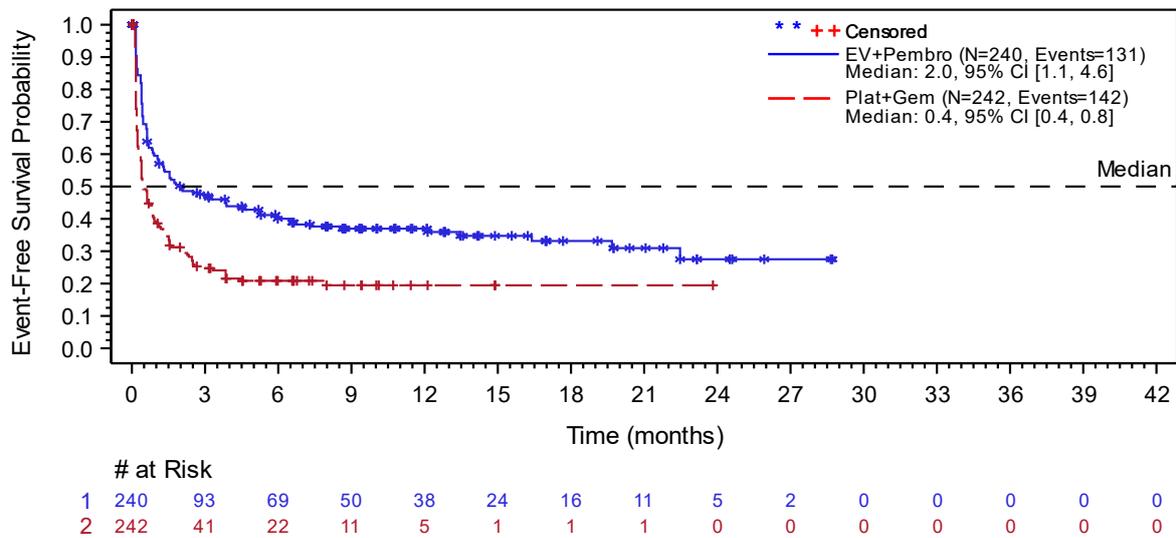


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

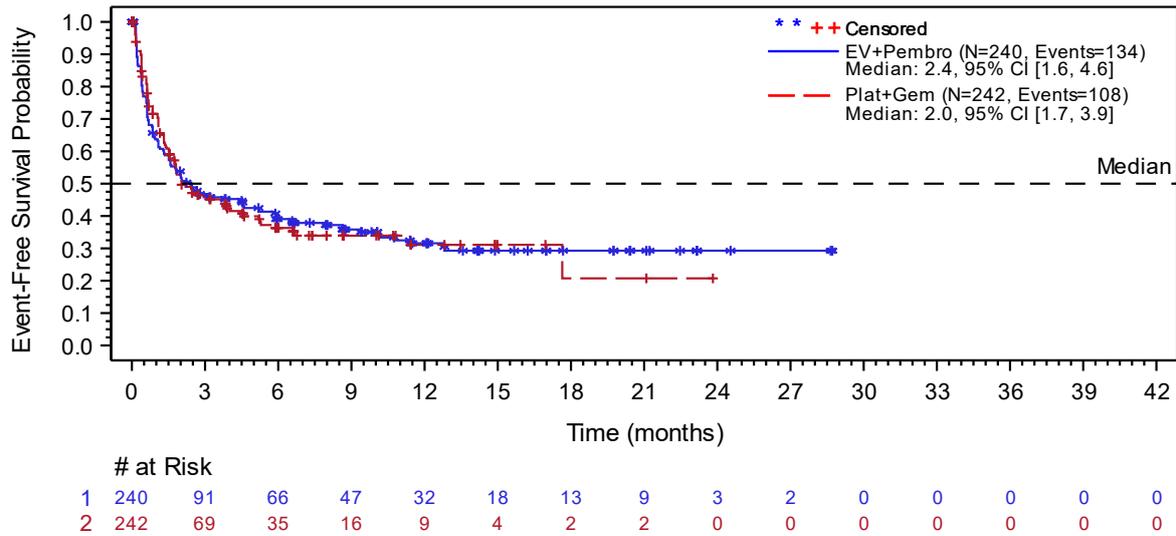


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Kurzatmigkeit – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

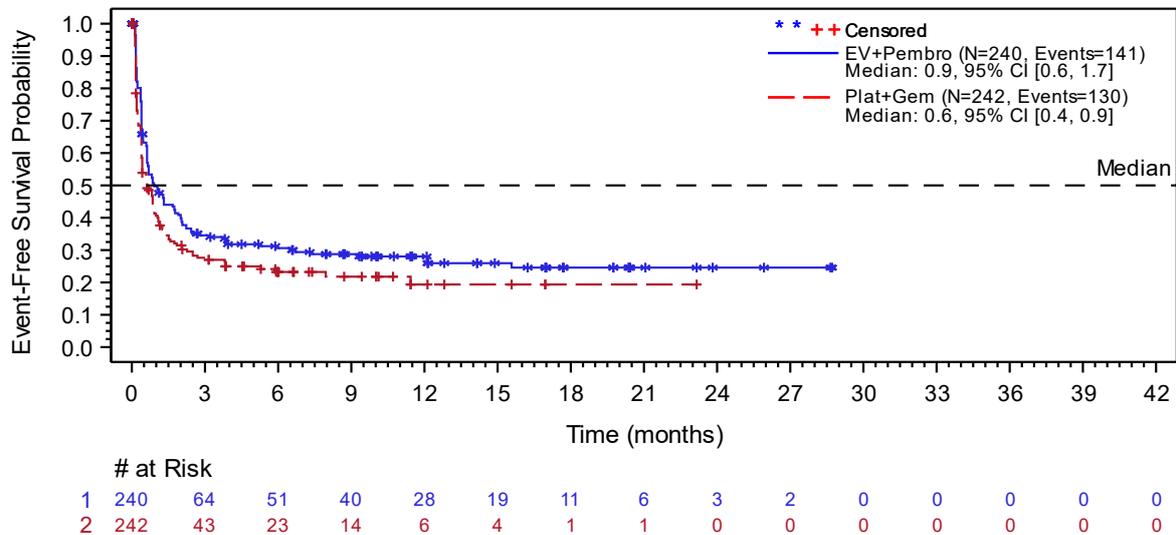


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Appetitverlust – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

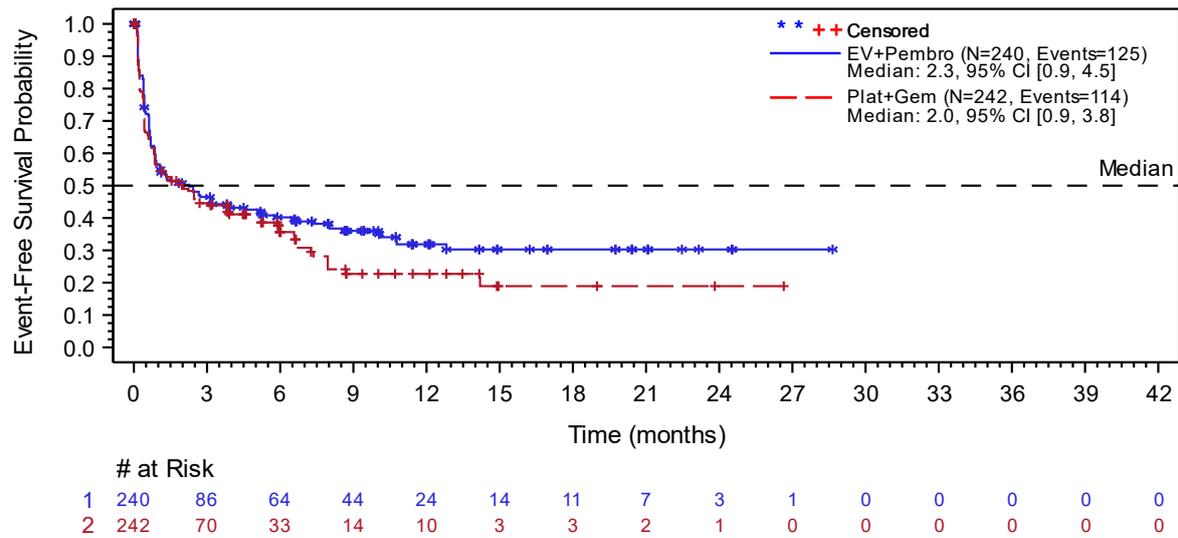


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schlafstörungen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

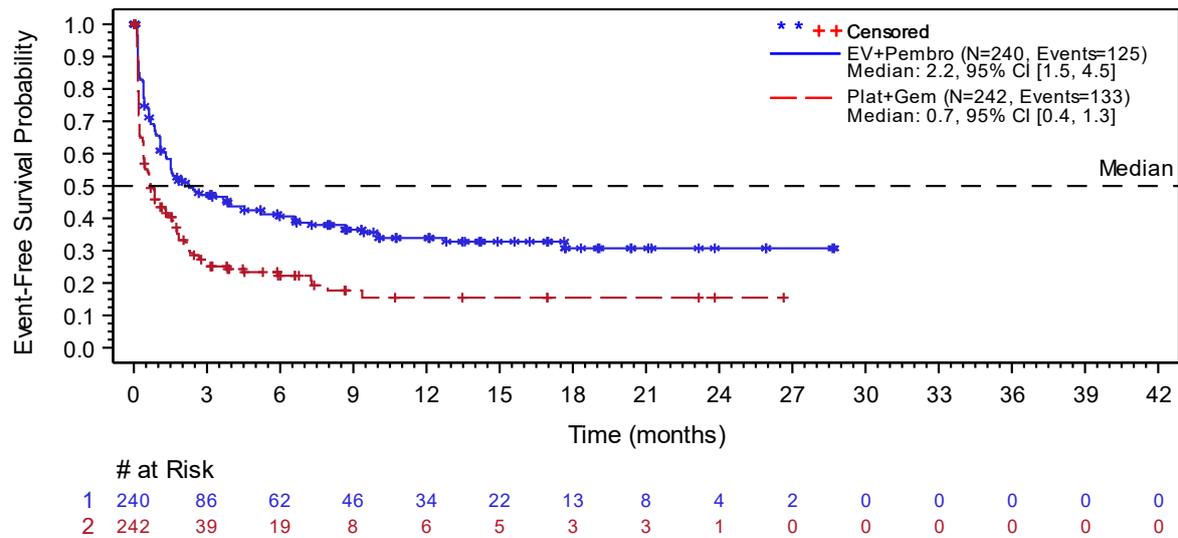


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Obstipation – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

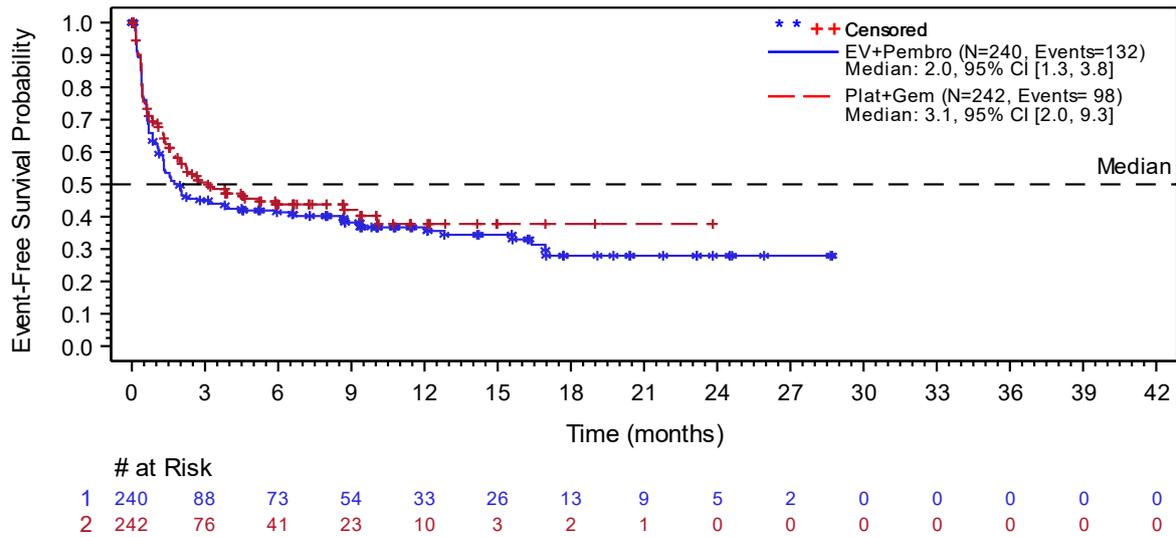


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Diarrhö – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

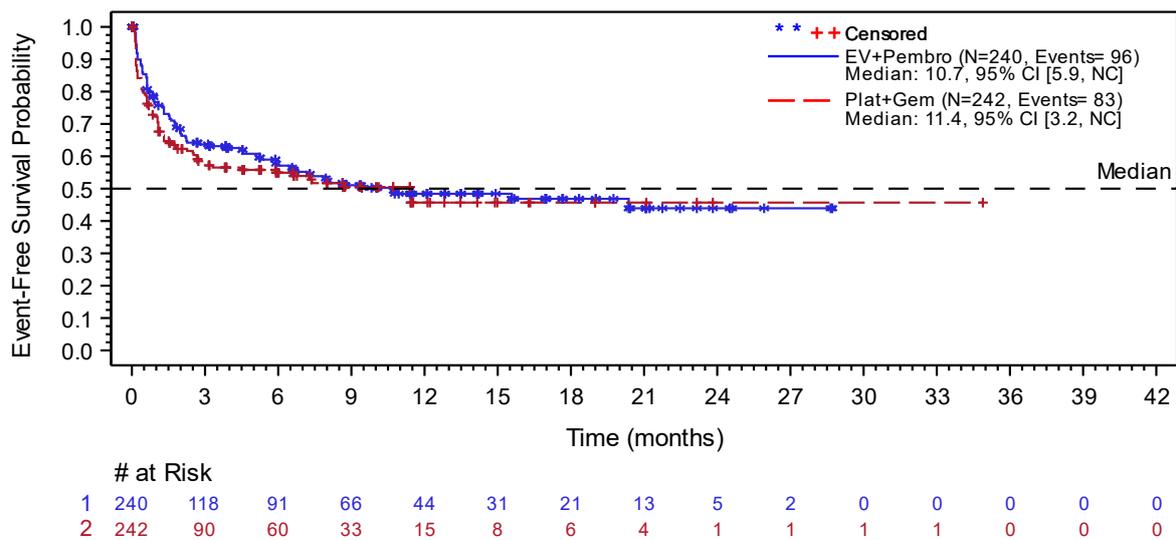


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Finanzielle Auswirkungen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-51: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem	Carbo + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Baseline	160/202 (79,2 %)	165/202 (81,7 %)
Woche 1	141/201 (70,1 %)	144/197 (73,1 %)
Woche 2	150/198 (75,8 %)	147/194 (75,8 %)
Woche 3	139/196 (70,9 %)	149/193 (77,2 %)
Woche 4	145/193 (75,1 %)	150/190 (78,9 %)
Woche 5	137/193 (71,0 %)	153/190 (80,5 %)
Woche 6	146/191 (76,4 %)	145/190 (76,3 %)
Woche 7	147/191 (77,0 %)	148/190 (77,9 %)
Woche 8	147/191 (77,0 %)	145/189 (76,7 %)
Woche 9	142/190 (74,7 %)	141/188 (75,0 %)
Woche 10	139/188 (73,9 %)	142/187 (75,9 %)
Woche 11	137/186 (73,7 %)	126/186 (67,7 %)
Woche 12	142/186 (76,3 %)	130/185 (70,3 %)
Woche 14	139/185 (75,1 %)	125/180 (69,4 %)
Woche 17	132/181 (72,9 %)	120/174 (69,0 %)
Woche 20	120/180 (66,7 %)	104/169 (61,5 %)
Woche 23	117/177 (66,1 %)	88/159 (55,3 %)
Woche 26	112/173 (64,7 %)	81/154 (52,6 %)
Woche 29	107/170 (62,9 %)	77/150 (51,3 %)
Woche 32	102/165 (61,8 %)	63/142 (44,4 %)
Woche 35	98/163 (60,1 %)	62/135 (45,9 %)
Woche 38	97/157 (61,8 %)	56/129 (43,4 %)
Woche 41	95/153 (62,1 %)	52/122 (42,6 %)
Woche 44	86/141 (61,0 %)	49/108 (45,4 %)
Woche 47	79/131 (60,3 %)	43/98 (43,9 %)
Woche 50	74/126 (58,7 %)	36/92 (39,1 %)
Woche 53	74/120 (61,7 %)	31/80 (38,8 %)
Woche 56	72/112 (64,3 %)	30/73 (41,1 %)
Woche 59	69/106 (65,1 %)	23/64 (35,9 %)

	EV + Pem	Carbo + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Woche 62	62/94 (66,0 %)	20/60 (33,3 %)
Woche 65	43/88 (48,9 %)	17/52 (32,7 %)
Woche 68	46/83 (55,4 %)	13/48 (27,1 %)
Woche 71	42/79 (53,2 %)	13/42 (31,0 %)
Woche 74	38/71 (53,5 %)	11/38 (28,9 %)
Woche 77	37/64 (57,8 %)	11/33 (33,3 %)
Woche 80	36/60 (60,0 %)	8/30 (26,7 %)
Woche 83	30/56 (53,6 %)	9/26 (34,6 %)
Woche 86	26/49 (53,1 %)	6/20 (30,0 %)
Woche 89	20/43 (46,5 %)	7/17 (41,2 %)
Woche 92	19/36 (52,8 %)	6/14 (42,9 %)
Woche 95	14/29 (48,3 %)	4/11 (36,4 %)
Woche 98	10/23 (43,5 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 101	7/17 (41,2 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 104	7/13 (53,8 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 107	7/12 (58,3 %)	2/7 (28,6 %)
Woche 110	3/9 (33,3 %)	2/5 (40,0 %)
Woche 113	4/5 (80,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 116	3/4 (75,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 119	2/4 (50,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 122	2/4 (50,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 125	2/3 (66,7 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 128	1/3 (33,3 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 131	1/3 (33,3 %)	0/1 (0,0 %)
Woche 134	1/1 (100 %)	0/1 (0,0 %)
Woche 137	1/1 (100 %)	0/1 (0,0 %)

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, bezogen auf diejenigen, von denen erwartet wurde, dass sie zu dieser Studienwoche den Fragebogen ausfüllten.

Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; mITT: *modified Intention to Treat*; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pembrolizumab

In der Tabelle 4-51 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zum Datenschnitt für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, dargestellt.

Zur Baseline füllten 79,2 % der Patienten (160 von 202) des Interventionsarms Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und 81,7 % der Patienten (165 von 202) des Kontrollarms Carboplatin + Gemcitabin den Fragebogen aus. In den folgenden Visiten nahm die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen ab. Bis Woche 17 lag die Rücklaufquote unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bei über 70 % und variierte im Anschluss meist im Bereich von 70 bis 50 %. Im Kontrollarm lag bis zu Woche 17 eine Rücklaufquote von zumeist über 70 % vor, bis Woche 32 sank diese langsam und kontinuierlich auf ca. 45 % und bewegte sich im Anschluss weitestgehend im Wertebereich von 30-40 %.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Fatigue	130/202 (64,4 %)	0,6 [0,4; 0,8]	131/202 (64,9 %)	0,4 [0,4; 0,6]	0,777 [0,587; 1,028] p = 0,0740
Schmerzen	106/202 (52,5 %)	1,1 [0,7; 1,8]	118/202 (58,4 %)	0,9 [0,5; 1,3]	0,781 [0,580; 1,052] p = 0,1000
Übelkeit und Erbrechen	102/202 (50,5 %)	1,8 [1,1; 2,7]	118/202 (58,4 %)	0,9 [0,4; 1,5]	0,708 [0,525; 0,955] p = 0,0276
Kurzatmigkeit	101/202 (50,0 %)	2,0 [1,3; 2,7]	104/202 (51,5 %)	1,5 [1,1; 2,2]	0,858 [0,627; 1,175] p = 0,3512
Appetitverlust	116/202 (57,4 %)	0,9 [0,7; 1,3]	110/202 (54,5 %)	1,1 [0,6; 1,5]	0,940 [0,693; 1,276] p = 0,7482
Schlafstörungen	101/202 (50,0 %)	1,5 [1,1; 2,2]	92/202 (45,5 %)	1,3 [0,9; 2,2]	0,900 [0,653; 1,241] p = 0,5439
Obstipation	94/202 (46,5 %)	2,2 [1,5; 3,1]	112/202 (55,4 %)	0,4 [0,4; 0,9]	0,490 [0,357; 0,673] p < 0,0001
Diarrhö	101/202 (50,0 %)	2,0 [1,3; 3,2]	78/202 (38,6 %)	4,5 [2,0; 11,0]	1,342 [0,965; 1,867] p = 0,0695
Finanzielle Auswirkungen	76/202 (37,6 %)	6,6 [3,2; 21,1]	72/202 (35,6 %)	9,4 [2,7; n. b.]	0,916 [0,630; 1,330] p = 0,6685

Endpunkt	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik wurde als Abnahme von ≥ 10 Punkten (MID) seit der Randomisierung definiert. Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i>, Kombiniertes positiver Score; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: <i>Programmed death ligand 1</i>; Pem: Pembrolizumab</p>					

Die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-52 dargestellt.

In den Dimensionen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,708 [0,525; 0,955]; $p = 0,0276$; siehe Abbildung 37) sowie Obstipation (HR [95 %-KI]: 0,490 [0,357; 0,673]; $p < 0,0001$; siehe Abbildung 41) lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin vor. Die klinisch relevante Verschlechterung der Symptomatik trat im Interventionsarm um 0,9 Monate bzw. 1,8 Monate später ein. In der Verlaufsbetrachtung der Mittelwerte ähneln sich die Ergebnisse für diese Domänen, in den Wochen 12-23 sind die Ergebnisse in jeweils beiden Domänen vorteilhaft und zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zu werten (siehe Anhang 4-G).

In den übrigen Dimensionen zeigten die Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen (siehe Abbildung 35, Abbildung 36, Abbildung 38, Abbildung 39, Abbildung 40, Abbildung 42 und Abbildung 43). In den Verlaufskurven der Mittelwerte zeigte sich hinsichtlich der Domäne Fatigue ein ausgeprägter Vorteil bis Woche 23 zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, in der Domäne Schmerz war dies bis Woche 53 der Fall. Hinsichtlich der Kurzatmigkeit ergaben sich vorteilhafte Ergebnisse für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in den Wochen 6-29, hinsichtlich Schlafstörungen ab Woche 12 bis zum Ende der Beobachtungszeit. In der Domäne Diarrhö sind die Ergebnisse der Wochen 6-29 eher zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zu werten. Die übrige Zeit waren die Ergebnisse in den

benannten Domänen weitestgehend ähnlich. Die weiteren Verlaufskurven waren über den gesamten Zeitraum hinsichtlich des Vergleichs Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Carboplatin + Gemcitabin vergleichbar (siehe Anhang 4-G

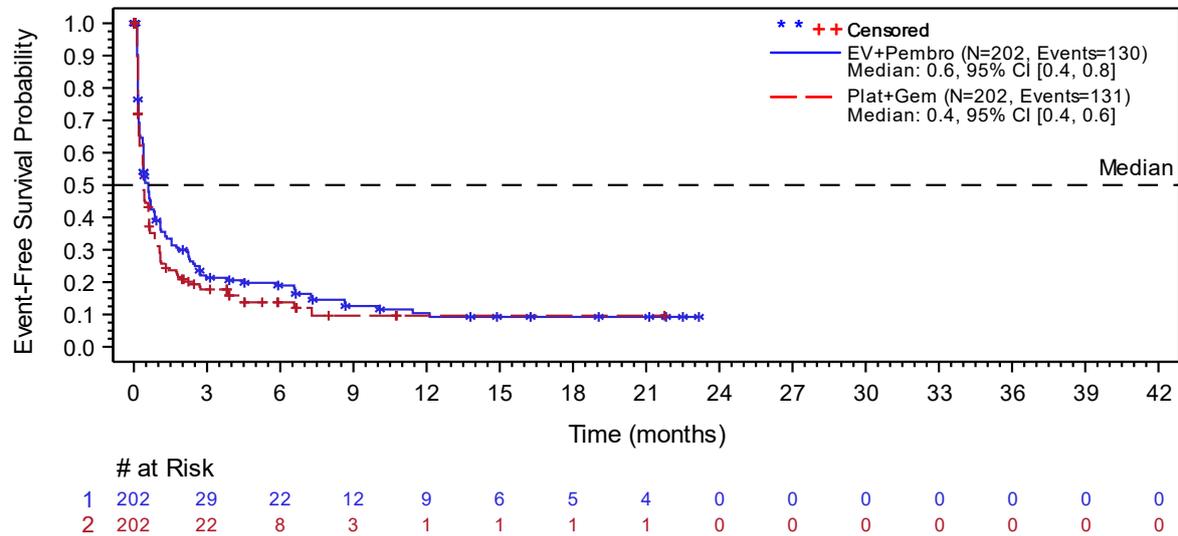


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Fatigue – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

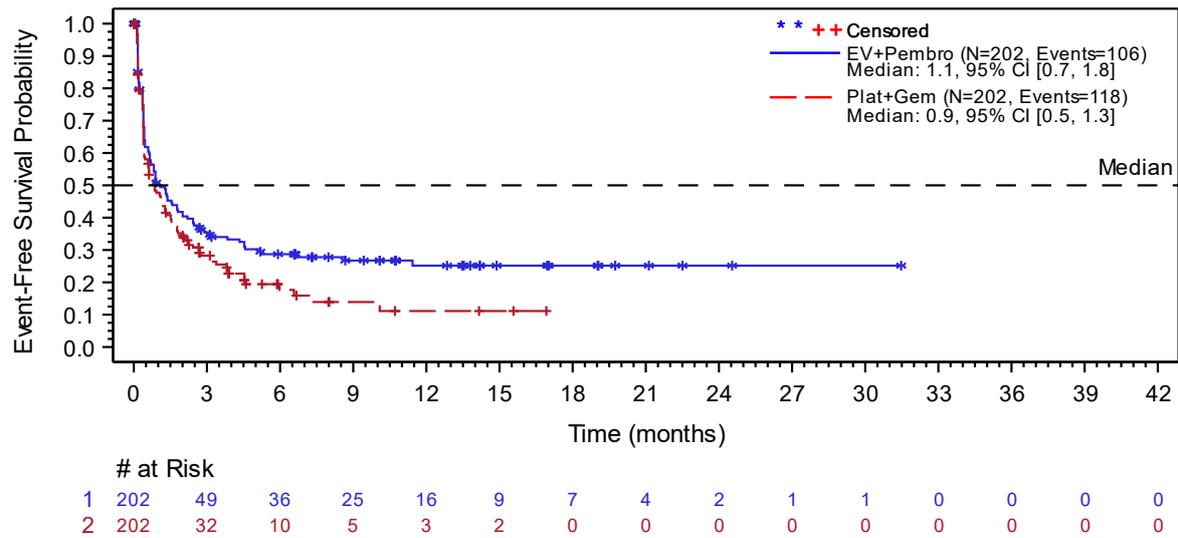


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schmerzen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

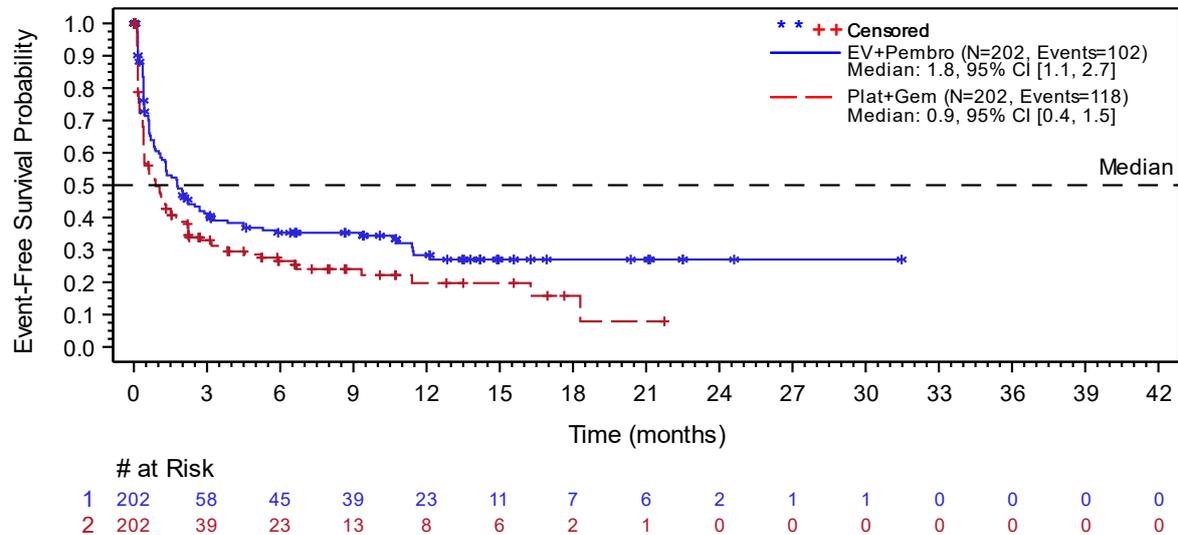


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

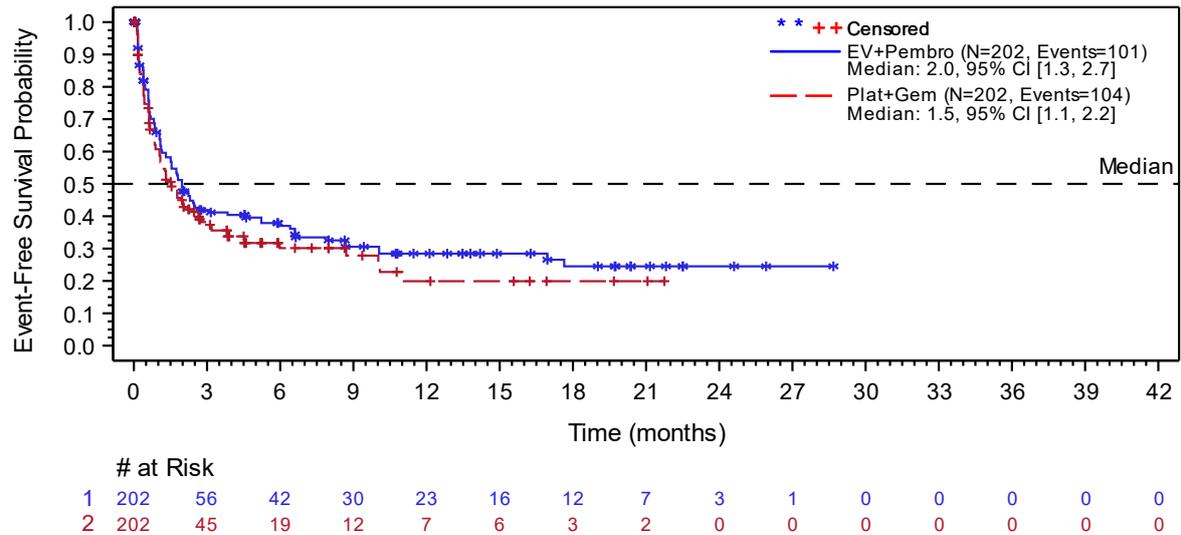


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Kurzatmigkeit – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

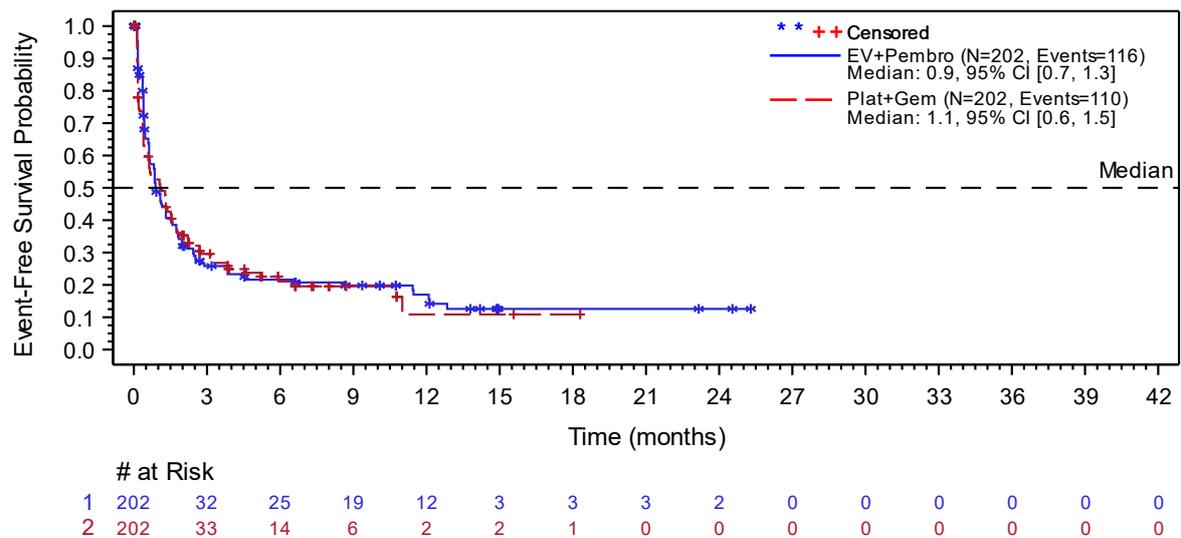


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Appetitverlust – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

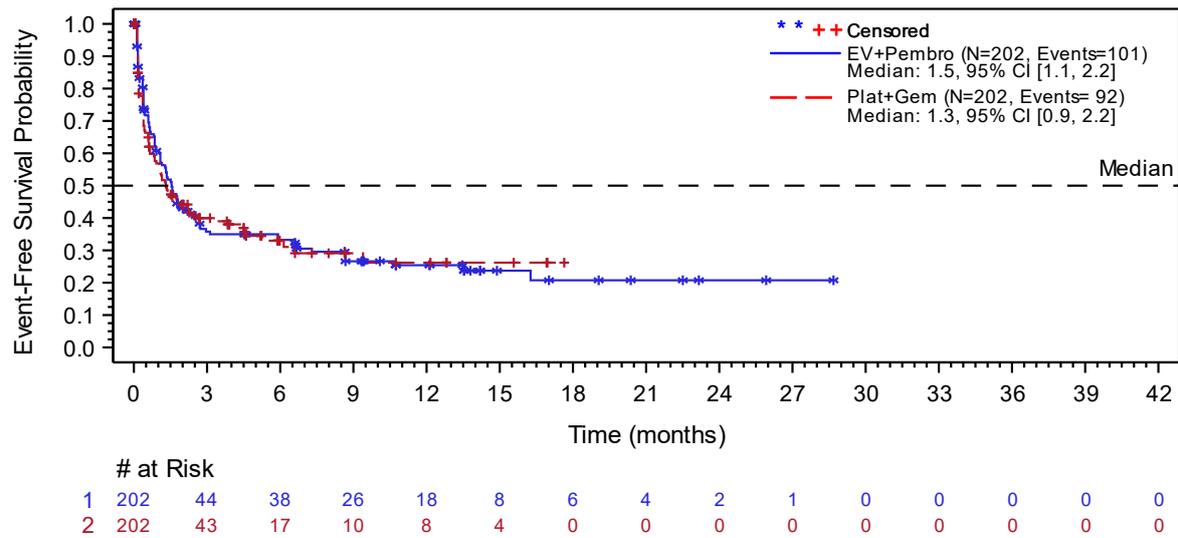


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Schlafstörungen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

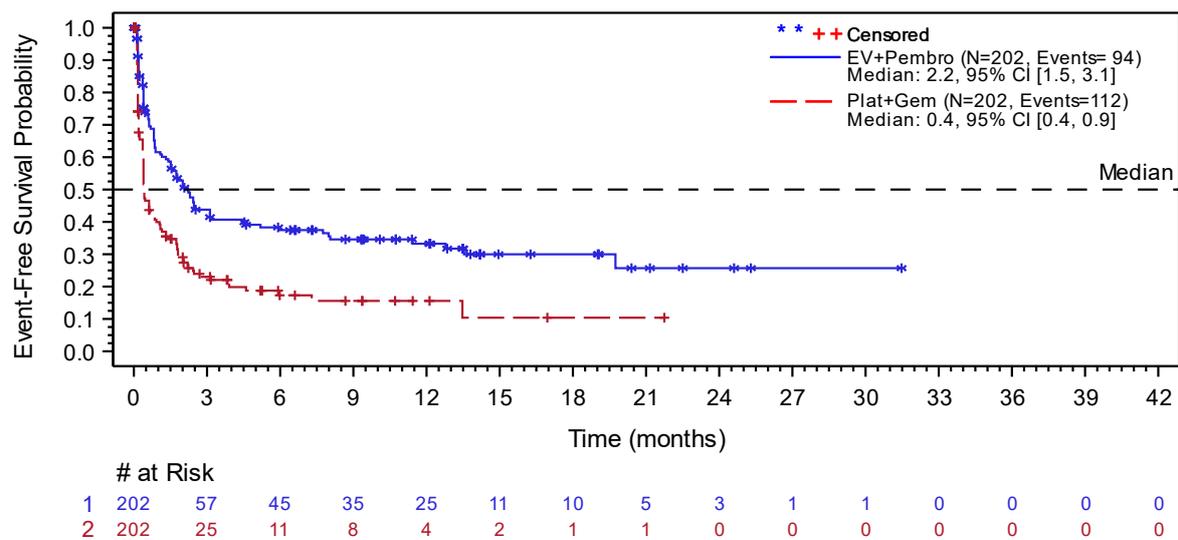


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Obstipation – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

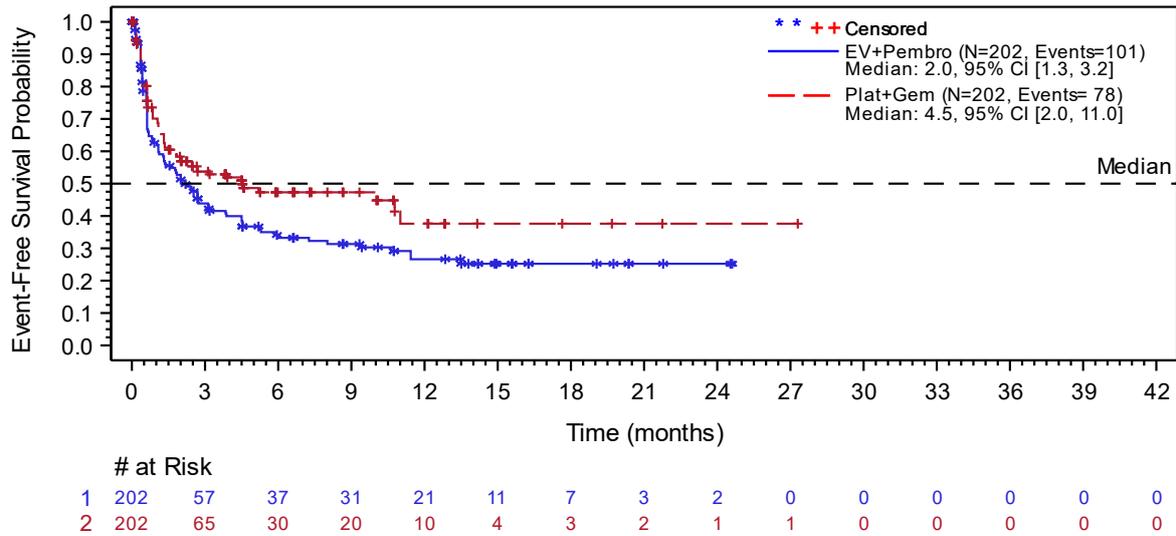


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Diarrhö – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

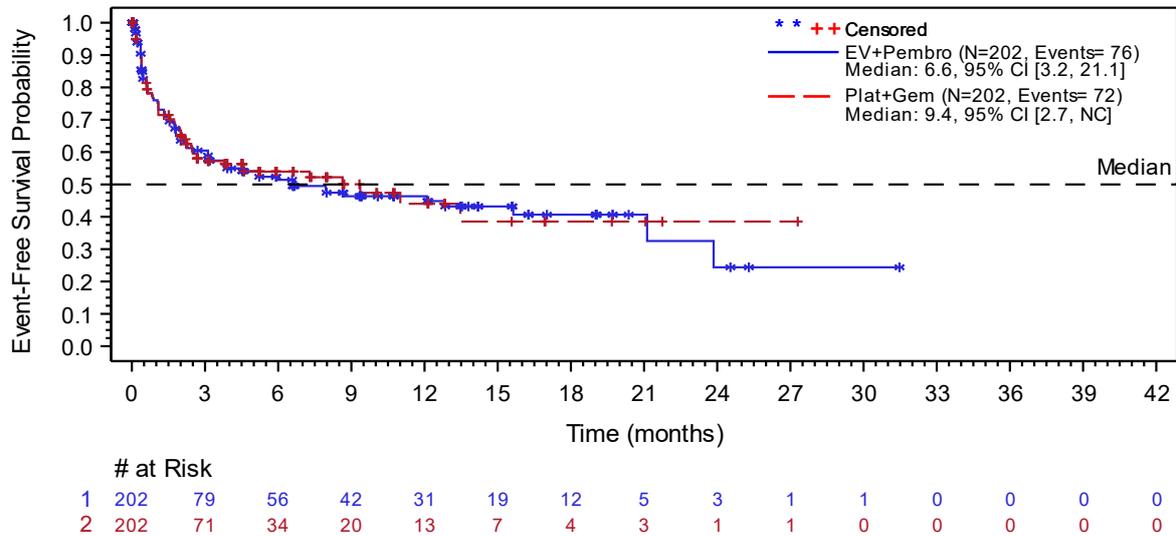


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Symptomatik EORTC QLQ-C30: Finanzielle Auswirkungen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Für die Studie EV-302 wurde die EQ-5D VAS im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen, um den Gesundheitszustand zu erfassen.</p> <p>Bei dem EQ-5D-5L handelt es sich um ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer VAS. Anhand der im Dossier dargestellten und vom G-BA als patientenrelevant akzeptierten VAS quantifizierten die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand. Die Skala reicht dabei von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung ist für alle PROs identisch und kann dem Endpunkt BPI-SF (siehe Tabelle 4-41) entnommen werden.</p> <p>Zensierung</p> <p>Die Zensierung ist für alle PROs identisch und kann dem Endpunkt BPI-SF (siehe Tabelle 4-41) entnommen werden.</p> <p>Auswertung</p> <p><i>Deskriptive Analyse</i></p> <p>Für die EQ-5D VAS wurden die absoluten Werte bei jeder Visite sowie die Veränderung relativ zur Baseline bei jeder Visite bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die deskriptiven Statistiken umfassten die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten insgesamt und bei jeder Visite, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum.</p> <p>Es wurden Liniendiagramme erstellt, die die (beobachtete) mittlere Veränderung relativ zur Baseline mit der mittleren Veränderung \pm SE als Fehlerbalken für jede Visite pro Behandlungsgruppe darstellen. Die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten bei jeder Visite wurde ebenfalls im Diagramm dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse werden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><i>Primäre Analyse</i></p> <p>Für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis des mITT1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mITT2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>
Quelle: (11)	<p>Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>; d. h.: das heißt; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale</i>; mITT: <i>modified Intention to Treat</i>; PRO: <i>Patient-Reported Outcomes</i>, Patienten-berichtete Endpunkte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>, 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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-55: Rücklaufquote des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Baseline	211/240 (87,9 %)	190/242 (78,5 %)
Woche 1	190/239 (79,5 %)	179/235 (76,2 %)
Woche 2	204/239 (85,4 %)	174/235 (74,0 %)

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote^a	Rücklaufquote^a
Woche 3	199/239 (83,3 %)	186/235 (79,1 %)
Woche 4	195/239 (81,6 %)	184/235 (78,3 %)
Woche 5	193/238 (81,1 %)	188/233 (80,7 %)
Woche 6	191/238 (80,3 %)	174/233 (74,7 %)
Woche 7	196/236 (83,1 %)	188/233 (80,7 %)
Woche 8	193/235 (82,1 %)	168/230 (73,0 %)
Woche 9	198/234 (84,6 %)	178/230 (77,4 %)
Woche 10	191/234 (81,6 %)	166/228 (72,8 %)
Woche 11	196/233 (84,1 %)	168/226 (74,3 %)
Woche 12	186/233 (79,8 %)	160/223 (71,7 %)
Woche 14	186/231 (80,5 %)	154/221 (69,7 %)
Woche 17	178/227 (78,4 %)	156/217 (71,9 %)
Woche 20	168/226 (74,3 %)	127/211 (60,2 %)
Woche 23	162/223 (72,6 %)	117/206 (56,8 %)
Woche 26	157/220 (71,4 %)	108/200 (54,0 %)
Woche 29	157/215 (73,0 %)	100/198 (50,5 %)
Woche 32	135/214 (63,1 %)	83/187 (44,4 %)
Woche 35	133/211 (63,0 %)	76/180 (42,2 %)
Woche 38	133/208 (63,9 %)	74/174 (42,5 %)
Woche 41	129/202 (63,9 %)	65/164 (39,6 %)
Woche 44	108/190 (56,8 %)	60/148 (40,5 %)
Woche 47	100/172 (58,1 %)	57/142 (40,1 %)
Woche 50	89/162 (54,9 %)	51/132 (38,6 %)
Woche 53	79/149 (53,0 %)	46/122 (37,7 %)
Woche 56	81/140 (57,9 %)	39/117 (33,3 %)
Woche 59	72/132 (54,5 %)	37/107 (34,6 %)
Woche 62	65/127 (51,2 %)	32/100 (32,0 %)
Woche 65	58/112 (51,8 %)	30/92 (32,6 %)
Woche 68	53/105 (50,5 %)	25/83 (30,1 %)
Woche 71	51/98 (52,0 %)	22/79 (27,8 %)
Woche 74	47/92 (51,1 %)	21/66 (31,8 %)
Woche 77	45/82 (54,9 %)	18/62 (29,0 %)
Woche 80	40/73 (54,8 %)	14/55 (25,5 %)
Woche 83	37/70 (52,9 %)	13/49 (26,5 %)

	EV + Pem	Cis + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote^a	Rücklaufquote^a
Woche 86	34/63 (54,0 %)	12/40 (30,0 %)
Woche 89	33/57 (57,9 %)	11/38 (28,9 %)
Woche 92	27/49 (55,1 %)	8/33 (24,2 %)
Woche 95	22/41 (53,7 %)	9/30 (30,0 %)
Woche 98	18/35 (51,4 %)	6/27 (22,2 %)
Woche 101	14/30 (46,7 %)	5/25 (20,0 %)
Woche 104	10/26 (38,5 %)	4/20 (20,0 %)
Woche 107	8/24 (33,3 %)	3/16 (18,8 %)
Woche 110	6/21 (28,6 %)	3/15 (20,0 %)
Woche 113	8/18 (44,4 %)	2/15 (13,3 %)
Woche 116	5/15 (33,3 %)	3/14 (21,4 %)
Woche 119	5/11 (45,5 %)	1/12 (8,3 %)
Woche 122	4/9 (44,4 %)	3/9 (33,3 %)
Woche 125	3/8 (37,5 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 128	1/6 (16,7 %)	3/6 (50,0 %)
Woche 131	1/4 (25,0 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 134	1/4 (25,0 %)	2/6 (33,3 %)
Woche 137	1/2 (50,0 %)	2/5 (40,0 %)
Woche 140	0/1 (0,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 143	0/1 (0,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 146	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 149	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 152	0/1 (0,0 %)	1/2 (50,0 %)

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, bezogen auf diejenigen, von denen erwartet wurde, dass sie zu dieser Studienwoche den Fragebogen ausfüllten.

Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; mITT: *modified Intention to Treat*; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab; VAS: *Visual Analogue Scale*, Visuelle Analogskala

In der Tabelle 4-55 sind die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS zum Datenschnitt für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, dargestellt. Zur Baseline füllten 87,9 % der Patienten (211 von 240) des Interventionsarms Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und 78,5 % der Patienten (190 von 242) des

Kontrollarms Cisplatin + Gemcitabin den Fragebogen aus. In den folgenden Visiten nahm die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen ab. Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab lag bis Woche 29 eine Rücklaufquote von über 70 % vor, im weiteren Verlauf von meist über 50 %. Im Kontrollarm wurde noch in Woche 17 eine Rücklaufquote von zumeist über 70 % erzielt und nahm bis Woche 62 kontinuierlich ab. Von dieser Woche an lagen bis zum Ende der Beobachtungszeit die Werte in einem Bereich um etwa 30 %.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
VAS	138/240 (57,5 %)	2,5 [1,3; 5,2]	111/242 (45,9 %)	2,2 [1,5; 3,2]	1,012 [0,772; 1,327] p = 0,9625
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Die Zeit bis zur Verschlechterung der VAS wurde als Abnahme von ≥ 15 Punkten (MID) seit der Randomisierung definiert. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; CPS: <i>Combined positive Score</i>, Kombierter positiver Score; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale</i>; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PD-L1: <i>Programmed death ligand 1</i>; Pem: Pembrolizumab; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>, Visuelle Analogskala</p>					

Die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-56 dargestellt.

In der Teilpopulation a) der Cisplatin-geeigneten Patienten lag zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Abbildung 44). Die Verläufe der Mittelwerte der beiden Arme ähnelten sich und blieben relativ konstant auf einem gleichbleibenden Niveau (siehe Anhang 4-G).

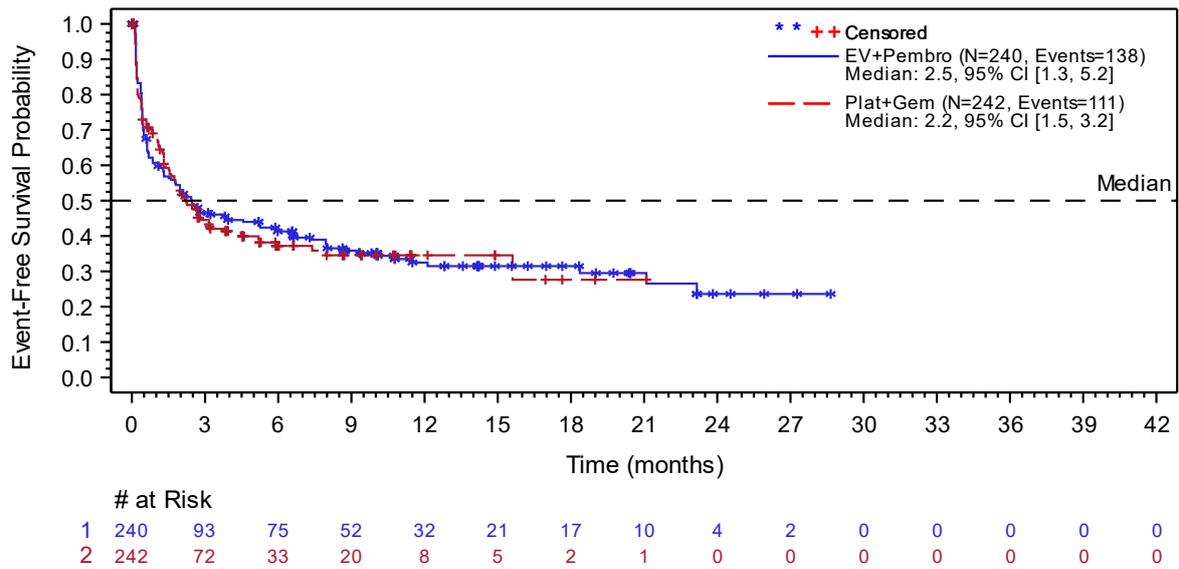


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht geeignet sind

Tabelle 4-57: Rücklaufquote des EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem	Carbo + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Baseline	166/202 (82,2 %)	168/202 (83,2 %)
Woche 1	143/201 (71,1 %)	146/197 (74,1 %)
Woche 2	156/198 (78,8 %)	153/194 (78,9 %)
Woche 3	141/196 (71,9 %)	150/193 (77,7 %)
Woche 4	147/193 (76,2 %)	152/190 (80,0 %)
Woche 5	139/193 (72,0 %)	157/190 (82,6 %)
Woche 6	150/191 (78,5 %)	146/190 (76,8 %)
Woche 7	152/191 (79,6 %)	150/190 (78,9 %)
Woche 8	152/191 (79,6 %)	147/189 (77,8 %)
Woche 9	144/190 (75,8 %)	142/188 (75,5 %)
Woche 10	139/188 (73,9 %)	143/187 (76,5 %)
Woche 11	138/186 (74,2 %)	127/186 (68,3 %)
Woche 12	143/186 (76,9 %)	130/185 (70,3 %)
Woche 14	141/185 (76,2 %)	125/180 (69,4 %)
Woche 17	133/181 (73,5 %)	120/174 (69,0 %)
Woche 20	120/180 (66,7 %)	104/169 (61,5 %)
Woche 23	117/177 (66,1 %)	89/159 (56,0 %)
Woche 26	114/173 (65,9 %)	81/154 (52,6 %)
Woche 29	108/170 (63,5 %)	77/150 (51,3 %)
Woche 32	104/165 (63,0 %)	64/142 (45,1 %)
Woche 35	98/163 (60,1 %)	62/135 (45,9 %)
Woche 38	97/157 (61,8 %)	56/129 (43,4 %)
Woche 41	96/153 (62,7 %)	52/122 (42,6 %)
Woche 44	86/141 (61,0 %)	49/108 (45,4 %)
Woche 47	79/131 (60,3 %)	43/98 (43,9 %)
Woche 50	75/126 (59,5 %)	36/92 (39,1 %)
Woche 53	76/120 (63,3 %)	31/80 (38,8 %)
Woche 56	73/112 (65,2 %)	30/73 (41,1 %)
Woche 59	69/106 (65,1 %)	23/64 (35,9 %)

	EV + Pem	Carbo + Gem
	n/N (%)	n/N (%)
	Rücklaufquote ^a	Rücklaufquote ^a
Woche 62	62/94 (66,0 %)	20/60 (33,3 %)
Woche 65	43/88 (48,9 %)	17/52 (32,7 %)
Woche 68	46/83 (55,4 %)	13/48 (27,1 %)
Woche 71	43/79 (54,4 %)	13/42 (31,0 %)
Woche 74	38/71 (53,5 %)	11/38 (28,9 %)
Woche 77	37/64 (57,8 %)	11/33 (33,3 %)
Woche 80	36/60 (60,0 %)	8/30 (26,7 %)
Woche 83	30/56 (53,6 %)	9/26 (34,6 %)
Woche 86	26/49 (53,1 %)	6/20 (30,0 %)
Woche 89	20/43 (46,5 %)	7/17 (41,2 %)
Woche 92	19/36 (52,8 %)	6/14 (42,9 %)
Woche 95	14/29 (48,3 %)	4/11 (36,4 %)
Woche 98	10/23 (43,5 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 101	7/17 (41,2 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 104	7/13 (53,8 %)	3/8 (37,5 %)
Woche 107	7/12 (58,3 %)	2/7 (28,6 %)
Woche 110	3/9 (33,3 %)	2/5 (40,0 %)
Woche 113	4/5 (80,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 116	3/4 (75,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 119	2/4 (50,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 122	2/4 (50,0 %)	1/3 (33,3 %)
Woche 125	2/3 (66,7 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 128	1/3 (33,3 %)	1/2 (50,0 %)
Woche 131	1/3 (33,3 %)	0/1 (0,0 %)
Woche 134	1/1 (100 %)	0/1 (0,0 %)
Woche 137	1/1 (100 %)	0/1 (0,0 %)

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Die Rücklaufquote ist definiert als der Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, bezogen auf diejenigen, von denen erwartet wurde, dass sie zu dieser Studienwoche den Fragebogen ausfüllten.

Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; mITT: *modified Intention to Treat*; n: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab; VAS: *Visual Analogue Scale*, Visuelle Analogskala

In der Tabelle 4-57 sind die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt (finale Analyse) für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, dargestellt. Zur Baseline füllten 82,2 % der Patienten (166 von 202) des Interventionsarms Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und 83,2 % der Patienten (168 von 202) des Kontrollarms Carboplatin + Gemcitabin den Fragebogen EQ-5D VAS aus. In den folgenden Visiten nahm die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen ab. Bis Woche 17 lag sie unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bei über 70 % und im weiteren Verlauf bei über 50 %. Im Kontrollarm wurde bis Woche 12 eine Rücklaufquote von meist über 70 % erzielt und nahm bis Woche 62 kontinuierlich ab. Von dieser Woche an lagen bis zum Ende der Beobachtungszeit die Werte in einem Bereich um etwa 30 %.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
VAS	107/202 (53,0 %)	1,5 [1,0; 3,2]	110/202 (54,5 %)	1,3 [0,9; 2,0]	0,884 [0,652; 1,198] p = 0,4681

Quelle:(11)
 Datenschnitt: 08.08.2023
 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode
 b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression
 c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$
 Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).
 Die Zeit bis zur Verschlechterung der VAS wurde als Abnahme von ≥ 15 Punkten (MID) seit der Randomisierung definiert.
 Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombiniertes positiver Score; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab; VAS: *Visual Analogue Scale*, Visuelle Analogskala

Die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-58 dargestellt.

In der Teilpopulation b) der nicht Cisplatin-geeigneten Patienten lag zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied vor (siehe Abbildung 45). Weitestgehend ähnelten sich die Verläufe der Mittelwerte der beiden Arme. In den

Wochen 12-23 sowie Wochen 35-47 ergaben sich vorteilhafte Ergebnisse zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zVT (siehe Anhang 4-G).

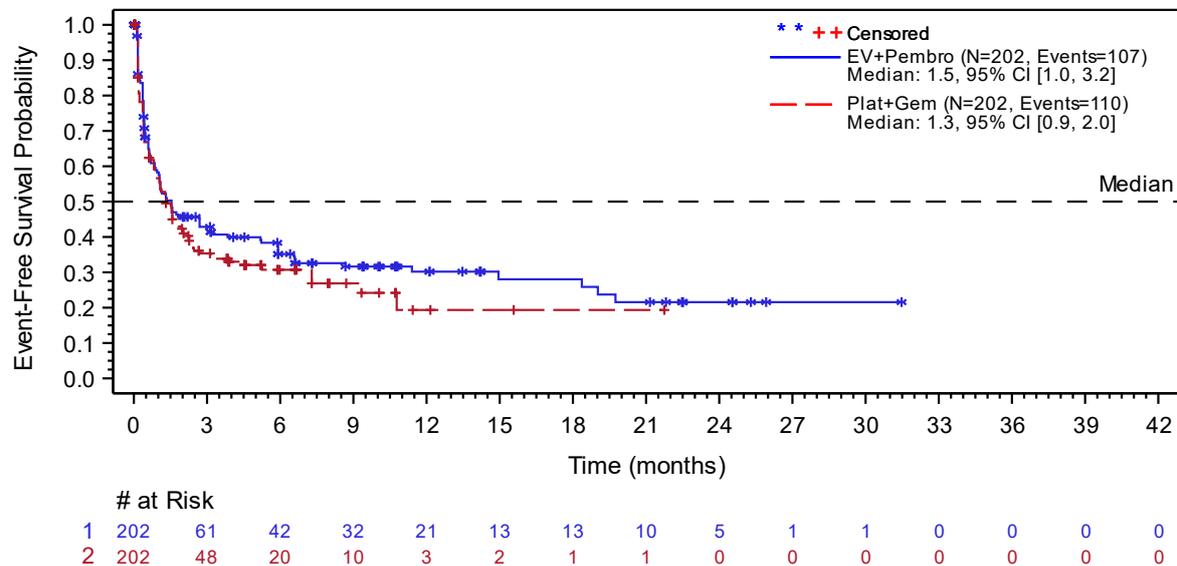


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie EV-302 anhand des validierten EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Eine Beschreibung der Bestandteile dieses Fragebogens befindet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).</p> <p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Dimension „Globaler Gesundheitsstatus“ mit einer 7-Punkte-Skala (1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „exzellent“) sowie die Dimensionen „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Soziale Funktion“ und „Kognitive Funktion“ mit jeweils einer 4-Punkte-Skala (1 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr“) des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens herangezogen.</p> <p>Für die EORTC-Fragebögen wird eine Veränderung von mindestens 10 Punkten auf der Skala von 0-100 als klinisch relevantes Responsekriterium angesehen und vom G-BA akzeptiert (22).</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung ist für alle PROs identisch und kann dem Endpunkt BPI-SF (siehe Tabelle 4-41) entnommen werden.</p> <p>Zensierung</p> <p>Die Zensierung ist für alle PROs identisch und kann dem Endpunkt BPI-SF (siehe Tabelle 4-41) entnommen werden.</p> <p>Statistik</p> <p><i>Deskriptive Analyse</i></p> <p>Für jede Dimension des EORTC QLQ-C30 wurden die absoluten Werte bei jeder Visite sowie die Veränderung relativ zur Baseline bei jeder Visite bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die deskriptiven Statistiken umfassten die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten insgesamt und bei jeder Visite, Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum.</p> <p>Es wurden auch Liniendiagramme erstellt, die die (beobachtete) mittlere Veränderung relativ zur Baseline mit der mittleren Veränderung \pm SE als Fehlerbalken für jede Visite pro Behandlungsgruppe darstellen. Die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten bei jeder Visite wurde ebenfalls im Diagramm dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse werden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><i>Primäre Analyse</i></p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für jede der oben genannten Dimensionen im EORTC QLQ-C30 unter Verwendung einer stratifizierten Cox Proportional Hazard Regression und eines stratifizierten Log-Rank Tests auf Basis des mITT1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mITT2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>
Quelle:(11)	

Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory-Short Form*; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; mITT: *modified Intention to Treat*; PRO: *Patient-Reported Outcomes*, Patienten-berichtete Endpunkte; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zum primären Datenschnitt (finale Analyse) sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-49 dargestellt und werden dort beschrieben.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Globaler Gesundheitsstatus	158/240 (65,8 %)	0,7 [0,6; 1,3]	132/242 (54,5 %)	0,9 [0,6; 1,1]	0,889 [0,687; 1,149] p = 0,3660
Körperliche Funktion	164/240 (68,3 %)	1,1 [0,6; 1,6]	137/242 (56,6 %)	0,9 [0,6; 1,1]	0,913 [0,712; 1,172] p = 0,4541
Rollenfunktion	164/240 (68,3 %)	0,6 [0,4; 0,8]	140/242 (57,9 %)	0,4 [0,4; 0,9]	0,898 [0,698; 1,154] p = 0,4531
Emotionale Funktion	120/240 (50,0 %)	3,2 [2,0; 10,1]	95/242 (39,3 %)	3,8 [2,0; 11,4]	1,003 [0,748; 1,345] p = 0,9838
Soziale Funktion	161/240 (67,1 %)	0,7 [0,5; 1,1]	129/242 (53,3 %)	0,9 [0,6; 1,1]	1,169 [0,907; 1,505] p = 0,2101
Kognitive Funktion	143/240 (59,6 %)	1,8 [1,1; 2,3]	130/242 (53,7 %)	0,9 [0,6; 1,5]	0,854 [0,657; 1,110] p = 0,2470

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023
a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode
b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression
c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$
Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).
Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde als Abnahme von ≥ 10 Punkten (MID) seit der Randomisierung definiert.
Abkürzungen: Cis: Cisplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombiniertes positiver Score; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-61 dargestellt.

In der Teilpopulation a) der Cisplatin-geeigneten Patienten lagen zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (siehe Abbildung 46 bis Abbildung 51). Insgesamt sind die Verlaufskurven der Mittelwerte zwischen den beiden Armen vergleichbar. Überwiegend wird die Lebensqualität unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erhalten. In den Domänen körperliche Funktionskala nehmen die Mittelwerte ab Woche 29 kontinuierlich leicht ab, bei der Rollenfunktion ab Woche 29 (siehe Anhang 4-G).

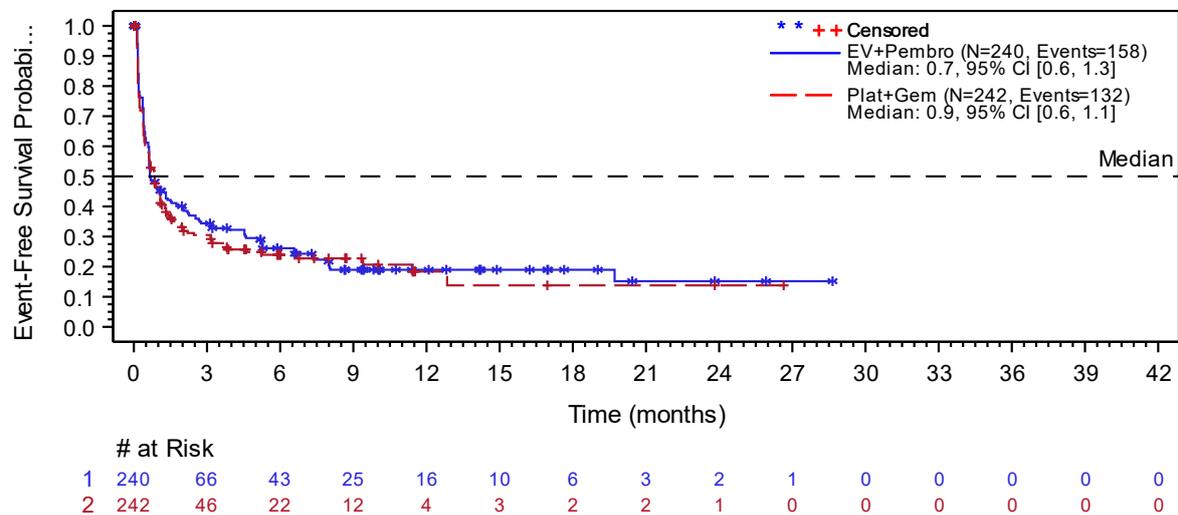


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

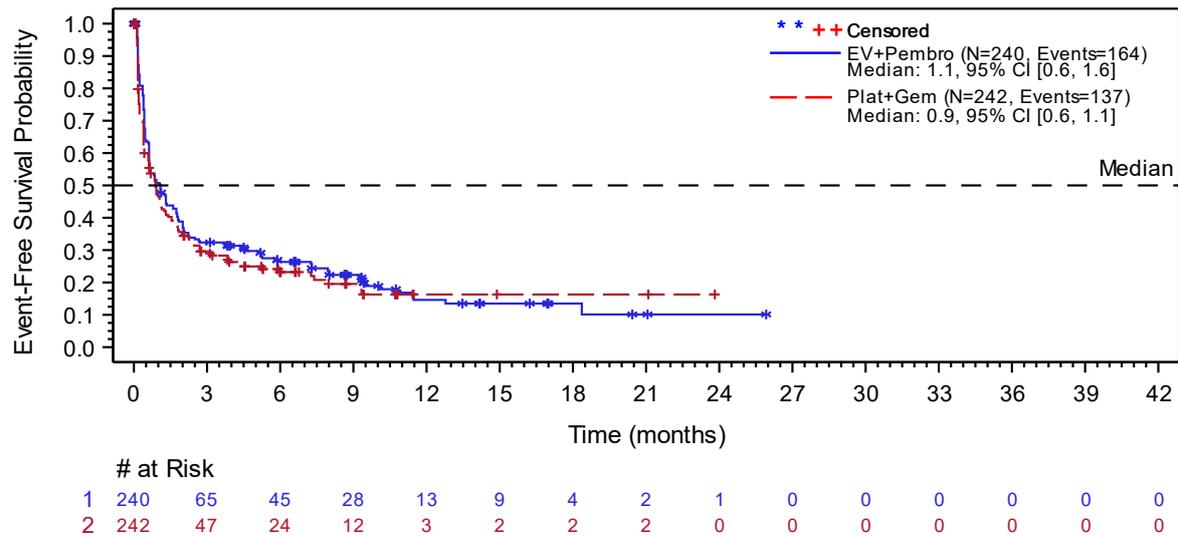


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

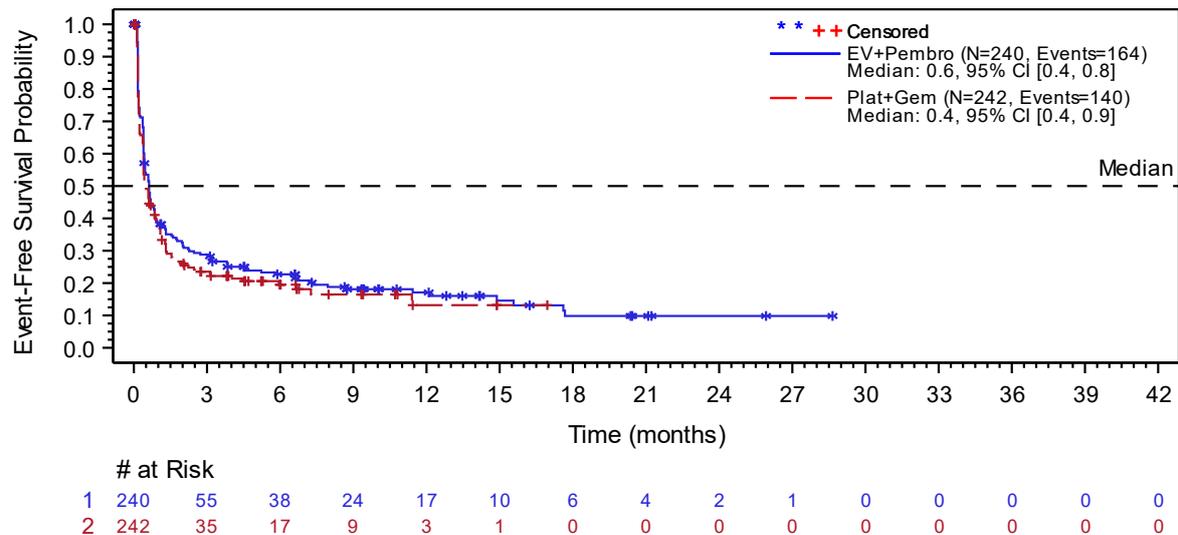


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

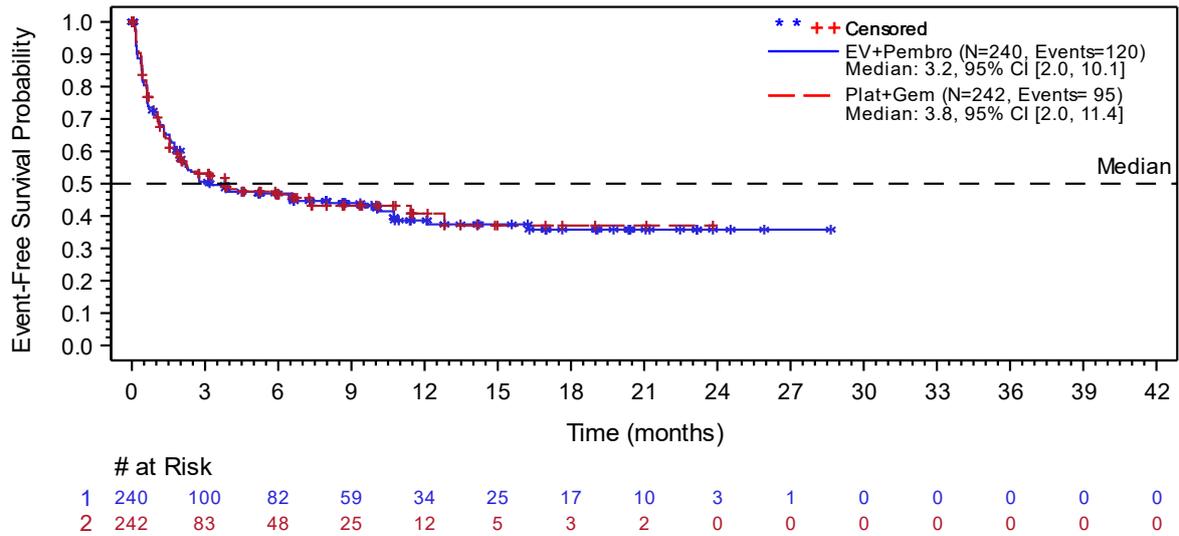


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

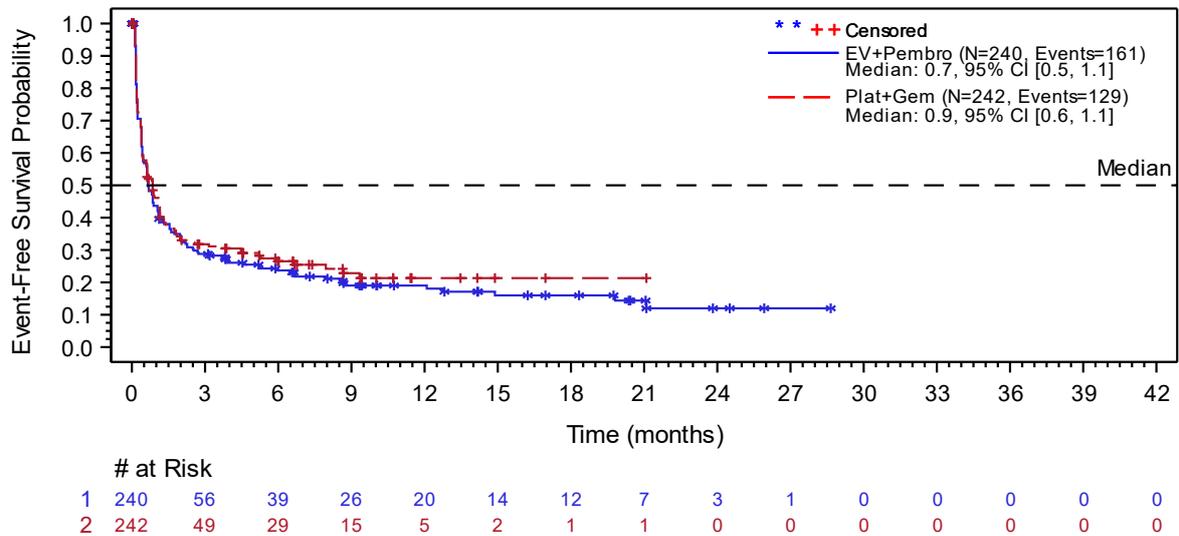


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

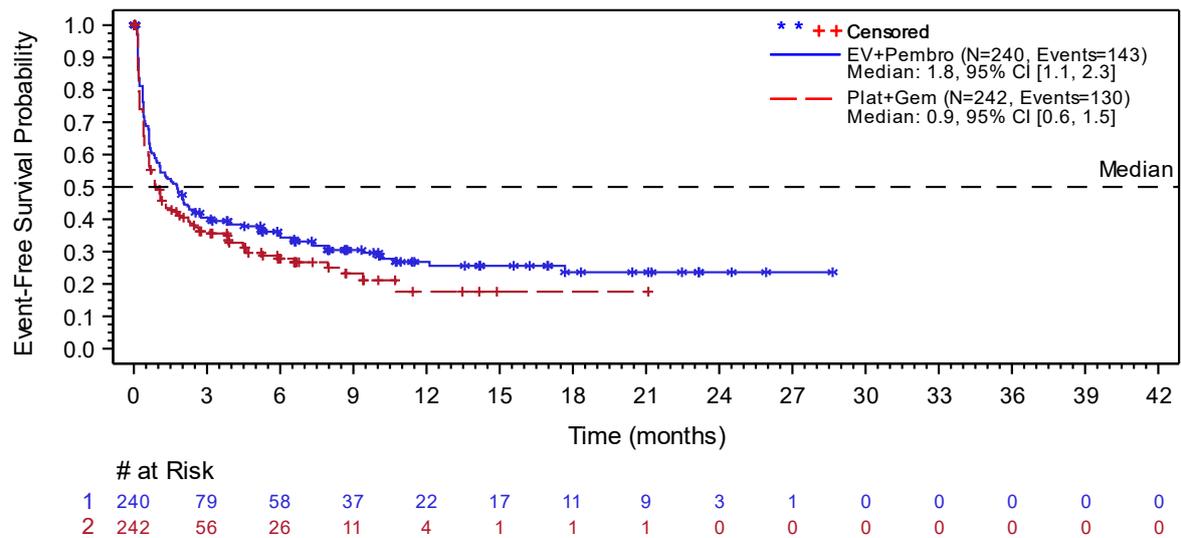


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 zum primären Datenschnitt (finale Analyse) für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, sind in der Tabelle 4-51 dargestellt und werden dort beschrieben.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Globaler Gesundheitsstatus	118/202 (58,4 %)	1,1 [0,6; 1,6]	114/202 (56,4 %)	0,9 [0,6; 1,3]	0,953 [0,703; 1,292] p = 0,7875
Körperliche Funktion	121/202 (59,9 %)	1,1 [0,7; 1,6]	124/202 (61,4 %)	0,7 [0,4; 1,1]	0,798 [0,597; 1,069] p = 0,1291
Rollenfunktion	125/202 (61,9 %)	0,7 [0,5; 1,1]	136/202 (67,3 %)	0,4 [0,4; 0,6]	0,756 [0,563; 1,015] p = 0,0633
Emotionale Funktion	90/202 (44,6 %)	4,5 [2,1; 9,4]	94/202 (46,5 %)	2,0 [1,1; 3,2]	0,733 [0,523; 1,029] p = 0,0796
Soziale Funktion	118/202 (58,4 %)	0,9 [0,6; 1,3]	111/202 (55,0 %)	0,9 [0,4; 1,1]	1,056 [0,782; 1,427] p = 0,6973
Kognitive Funktion	112/202 (55,4 %)	1,5 [1,1; 1,8]	114/202 (56,4 %)	0,9 [0,6; 1,5]	0,802 [0,596; 1,080] p = 0,1507

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression

c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$

Die Stratifikationsfaktoren waren PD-L1-Expression: hoch (CPS ≥ 10) oder niedrig (CPS < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden).

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde als Abnahme von ≥ 10 Punkten (MID) seit der Randomisierung definiert.

Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; CPS: *Combined positive Score*, Kombiniertes positiver Score; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; PD-L1: *Programmed death ligand 1*; Pem: Pembrolizumab

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-62 dargestellt.

In der Teilpopulation b) der nicht Cisplatin-geeigneten Patienten lagen zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (siehe Abbildung 52 bis Abbildung 57). Hinsichtlich der Verläufe der Mittelwerte ergeben sich in vier der sechs Domänen temporär vorteilhafte Ergebnisse zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Diese ist beim globalen Gesundheitsstatus in den Wochen 12 bis 23 sowie Wochen 35-47, bei der körperlichen Funktion von Studienbeginn bis Woche 17, hinsichtlich der Rollenfunktion zu beinahe allen Zeitpunkten und bei der sozialen Funktion von Studienbeginn bis Woche 23 der Fall. Insgesamt wird die Lebensqualität unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erhalten (siehe Anhang 4-G).

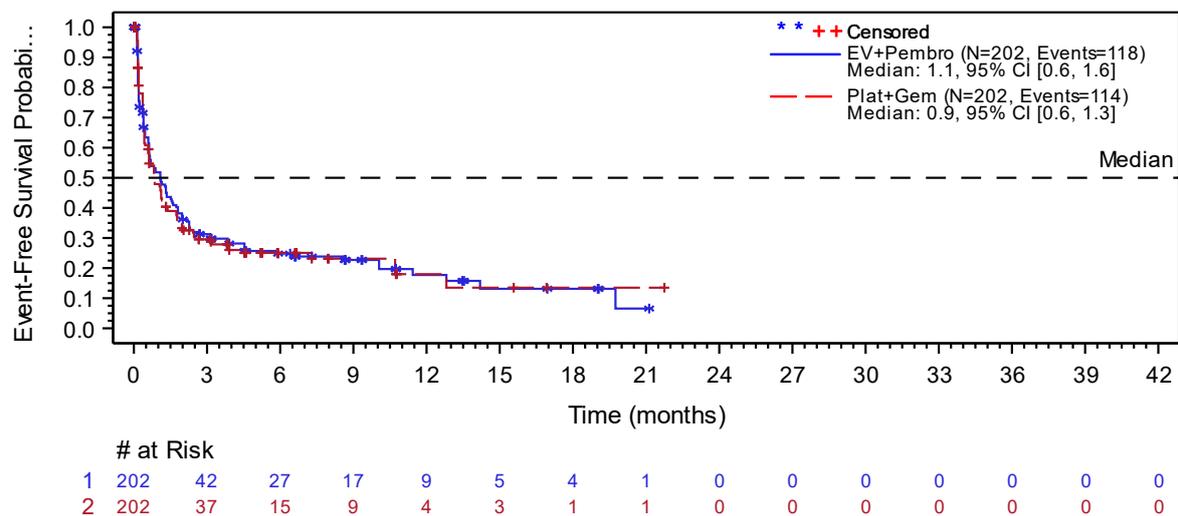


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

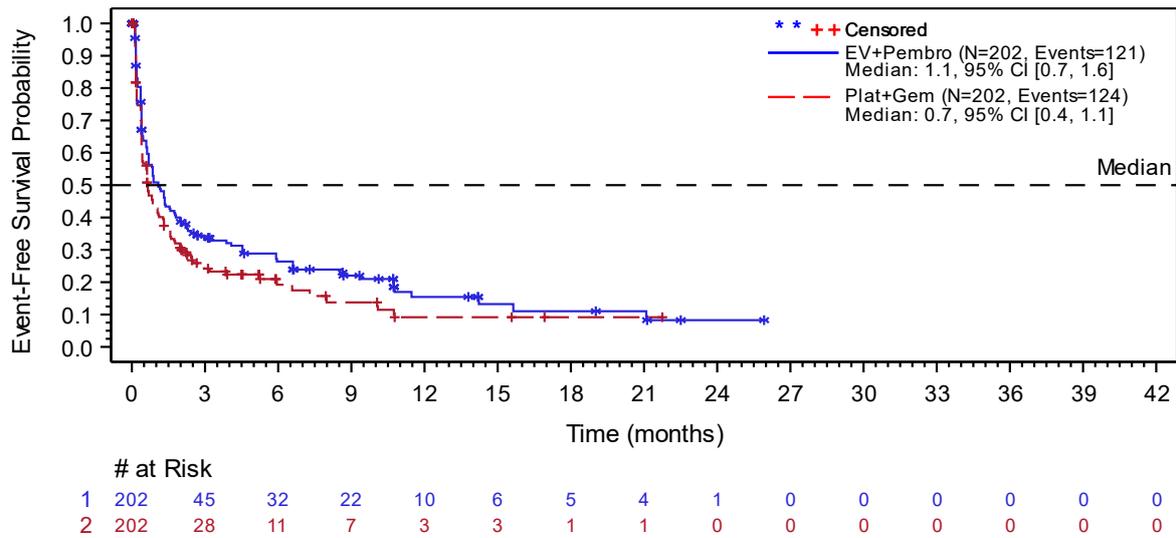


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

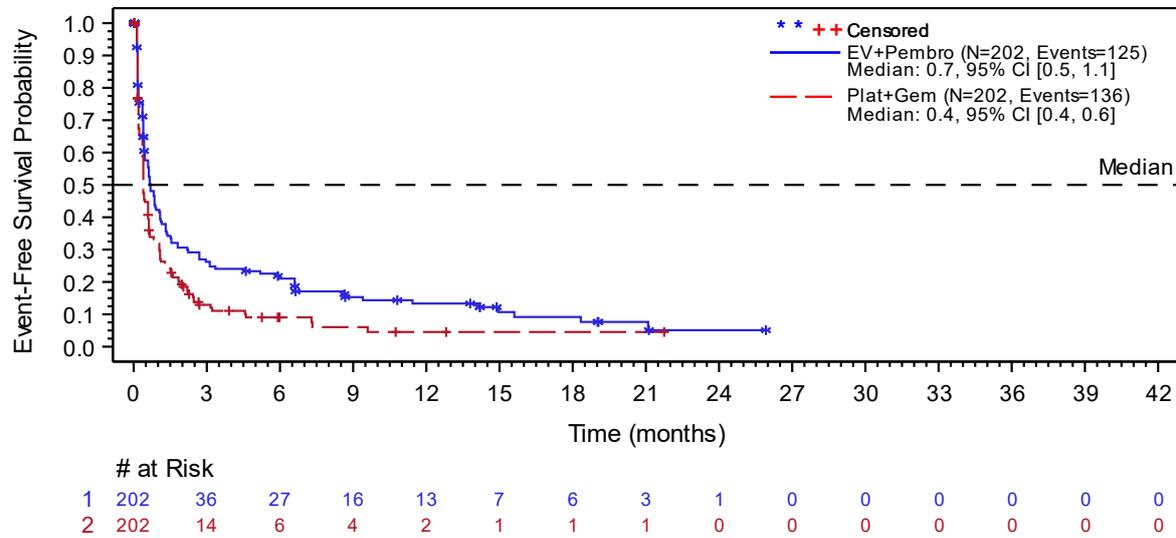


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
 Quelle: Siehe Anhang 4-G

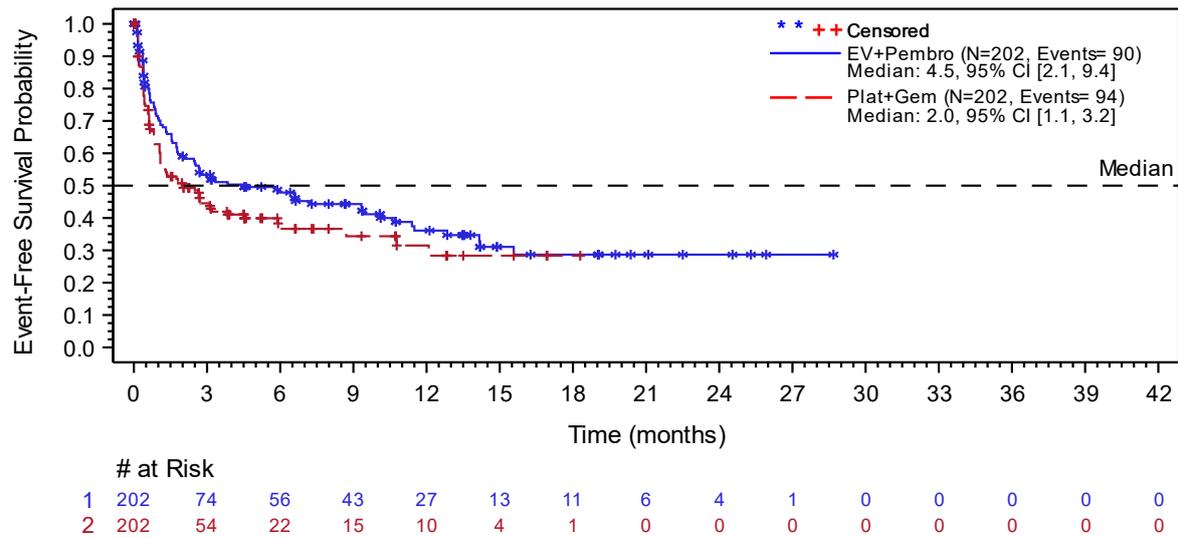


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

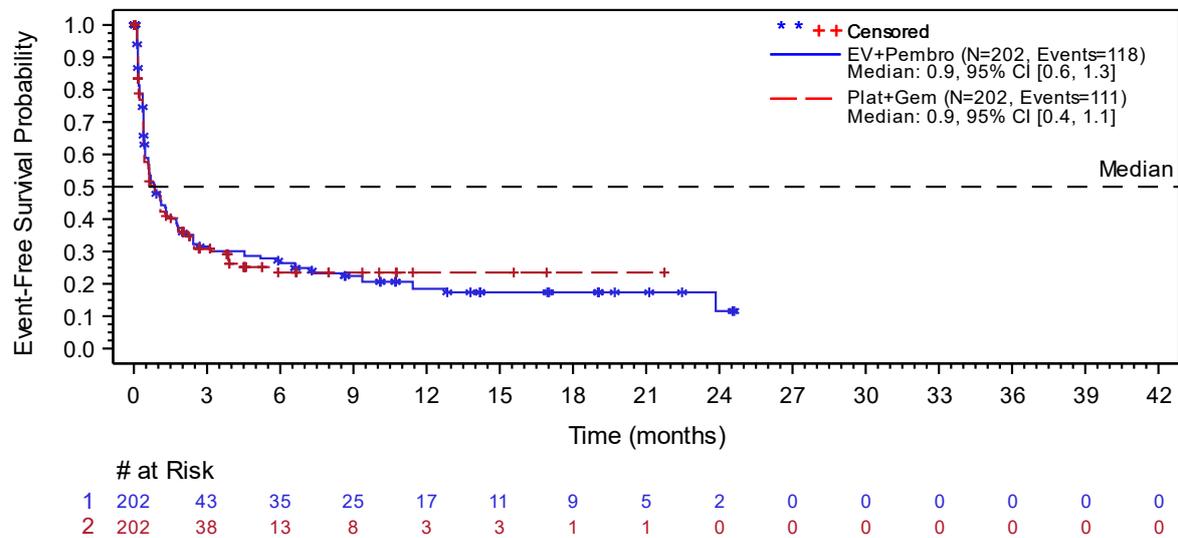


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

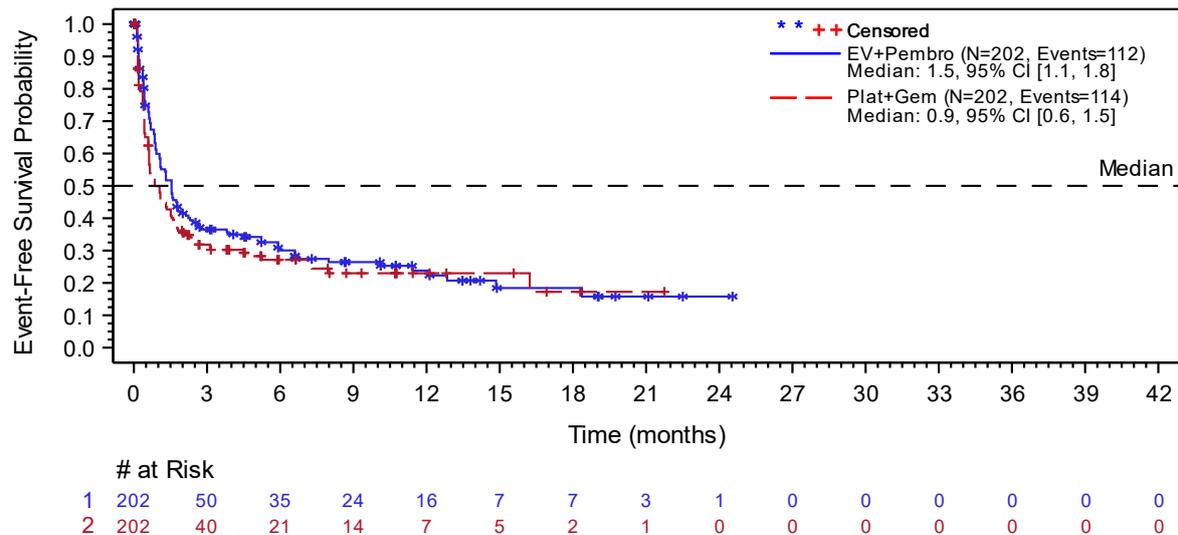


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie Sicherheit – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT**

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels in Zusammenhang stand, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht.</p> <p>Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde anhand der NCI CTCAE Version 4.03 bewertet.</p> <p>Schweregrad der UE und ob ein UE schwerwiegend war, wurden unabhängig voneinander bewertet. Der „Schweregrad“ beschreibt die Intensität eines (schwerwiegenden) UE. Der Begriff „schwerwiegend“ ist eine behördliche Definition und dient dem Sponsor als Leitfaden für die Festlegung der behördlichen Meldepflichten.</p> <p>Alle UE wurden anhand von PT und SOC unter Verwendung des MedDRA Version 24.0 kodiert.</p> <p>Erhebung</p> <p>Alle UE (unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament) wurden vom ersten Studientag (während und nach der Dosis) bis zum Ende des Sicherheitsberichtszeitraums erfasst. Der Sicherheitsberichtszeitraum endete 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung, mit Ausnahme von UE im Zusammenhang mit Pembrolizumab. Dort betrug der Berichtszeitraum vom ersten Studientag bis 90 Tage nach der letzten Studienbehandlung bzw. 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung, wenn der Patient eine neue Krebstherapie begonnen hat.</p> <p>Auswertung</p> <p>Für den Endpunkt UE erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer Cox Proportional Hazard Regression und eines Log-Rank Tests auf Basis des mSAF1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mSAF2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Alle Auswertungen erfolgten unstratifiziert. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>UE wurden zusätzlich nach SOC und PT dargestellt, wenn die Ereignisse bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm und/oder bei Ereignissen, die bei \geq zehn Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten.</p>
<p>Quelle: (11)</p> <p>Abkürzungen: ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EKG: Elektrokardiogramm; IDMC: <i>Independent Data Monitor Committee</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i>; NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Event</i>; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) 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
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE als niedrig eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	239/239 (100 %)	0,2 [0,2; 0,2]	234/236 (99,2 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,832 [0,694; 0,998] p = 0,0527
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	179/239 (74,9 %)	1,1 [0,7; 1,9]	184/236 (78,0 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,649 [0,524; 0,803] p < 0,0001
Übelkeit	61/239 (25,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	120/236 (50,8 %)	3,3 [2,1; n. b.]	0,355 [0,257; 0,491] p < 0,0001
Obstipation	67/239 (28,0 %)	n. e. [24,8; n. b.]	76/236 (32,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,555 [0,387; 0,795] p = 0,0012
Diarrhö	89/239 (37,2 %)	n. e. [16,4; n. b.]	40/236 (16,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,904 [1,295; 2,799] p = 0,0009
Erbrechen	24/239 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	42/236 (17,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,445 [0,262; 0,755] p = 0,0021
Abdominalschmerz	27/239 (11,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	21/236 (8,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,997 [0,548; 1,815] p = 0,9925
Stomatitis	27/239 (11,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/236 (6,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,207 [0,625; 2,327] p = 0,5742
Mundtrockenheit	24/239 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,109 [1,242; 7,784] p = 0,0106
Dyspepsie	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/236 (4,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,057 [0,466; 2,396] p = 0,8935
Gastroösophageale Refluxkrankheit	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/236 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,079 [0,440; 2,650] p = 0,8670
Schmerzen Oberbauch	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,386 [0,527; 3,643] p = 0,5054
Haemorrhoiden	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,956 [0,358; 10,676] p = 0,4300
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	159/239 (66,5 %)	2,6 [1,2; 5,3]	167/236 (70,8 %)	1,0 [0,8; 1,6]	0,683 [0,544; 0,859] p = 0,0010

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Fatigue	79/239 (33,1 %)	n. e. [19,3; n. b.]	101/236 (42,8 %)	n. e. [3,5; n. b.]	0,526 [0,384; 0,722] p < 0,0001
Asthenie	43/239 (18,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	45/236 (19,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,692 [0,442; 1,085] p = 0,1067
Fieber	41/239 (17,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	32/236 (13,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,958 [0,585; 1,568] p = 0,8578
Peripheres Ödem	29/239 (12,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	22/236 (9,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,988 [0,547; 1,783] p = 0,9674
Schüttelfrost	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,996 [0,500; 7,968] p = 0,3186
Unwohlsein	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/236 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,360 [0,433; 4,272] p = 0,5968
Erkrankungen des Nervensystems	186/239 (77,8 %)	2,6 [2,1; 3,3]	96/236 (40,7 %)	n. e. [5,1; n. b.]	1,826 [1,417; 2,353] p < 0,0001
Periphere sensorische Neuropathie	126/239 (52,7 %)	6,4 [5,3; 8,1]	34/236 (14,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,826 [1,906; 4,191] p < 0,0001
Dysgeusie	47/239 (19,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	28/236 (11,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,433 [0,887; 2,316] p = 0,1395
Schwindelgefühl	24/239 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	26/236 (11,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,736 [0,411; 1,318] p = 0,3009
Kopfschmerzen	19/239 (7,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/236 (6,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,891 [0,440; 1,805] p = 0,7494
Parästhesie	24/239 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,680 [1,057; 6,794] p = 0,0308
Hypoästhesie	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,380 [0,921; 59,116] p = 0,0274
Periphere motorische Neuropathie	11/239 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,459 [0,261; 23,192] p = 0,4192
Geschmacksstörung	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,008 [1,097; 22,855] p = 0,0207
Periphere sensomotorische Neuropathie	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,919 [0,715; 49,005] p = 0,0613

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	204/239 (85,4 %)	0,5 [0,4; 0,6]	61/236 (25,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,896 [4,404; 7,894] p < 0,0001
Pruritus	105/239 (43,9 %)	n. e. [7,2; n. b.]	13/236 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9,225 [5,167; 16,472] p < 0,0001
Alopezie	91/239 (38,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	22/236 (9,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,418 [2,764; 7,062] p < 0,0001
Makulopapulöser Ausschlag	76/239 (31,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/236 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,420 [3,688; 14,930] p < 0,0001
Trockene Haut	39/239 (16,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8,382 [2,970; 23,654] p < 0,0001
Makulöser Ausschlag	27/239 (11,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10,497 [2,460; 44,790] p < 0,0001
Papulöser Ausschlag	21/239 (8,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	12,867 [1,683; 98,351] p = 0,0014
Hauthyperpigmentierung	17/239 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0054
Erythem	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,332 [0,918; 12,100] p = 0,0522
Bullöse Dermatitis	14/239 (5,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0017
Ekzem	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,436 [1,205; 24,519] p = 0,0133
Erythematöser Ausschlag	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,939 [1,330; 26,532] p = 0,0079
Dermatitis	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,026
Hyperhidrose	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,478 [0,418; 5,229] p = 0,5419
Blase	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0436
Hautgeschwür	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,243 [0,901; 58,195] p = 0,0296
Untersuchungen	134/239 (56,1 %)	5,2 [3,6; 8,9]	107/236 (45,3 %)	n. e. [3,7; n. b.]	0,961 [0,738; 1,252] p = 0,7781

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gewichtsverlust	73/239 (30,5 %)	n. e. [22,5; n. b.]	23/236 (9,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,709 [1,679; 4,372] p < 0,0001
Alaninamino-transferase erhöht	49/239 (20,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/236 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,288 [1,765; 6,124] p < 0,0001
Aspartatamino-transferase erhöht	47/239 (19,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/236 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,217 [2,113; 8,417] p < 0,0001
Kreatinin im Blut erhöht	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	27/236 (11,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,281 [0,129; 0,612] p = 0,0007
Neutrophilenzahl erniedrigt	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	32/236 (13,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,169 [0,071; 0,404] p < 0,0001
Thrombozytenzahl erniedrigt	1/239 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	30/236 (12,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,000 [0,000; n. b.] p < 0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,121 [0,435; 2,886] p = 0,8123
Lipase erhöht	17/239 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0010
Leukozytenzahl erniedrigt	1/239 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	14/236 (5,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,068 [0,009; 0,520] p = 0,0006
Gewichtszunahme	6/239 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,351 [0,093; 1,323] p = 0,1058
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,327 [0,691; 16,019] p = 0,1116
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	132/239 (55,2 %)	6,4 [3,5; 10,8]	109/236 (46,2 %)	n. e. [2,8; n. b.]	0,985 [0,756; 1,282] p = 0,9066
Appetit vermindert	72/239 (30,1 %)	n. e. [23,2; n. b.]	59/236 (25,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,989 [0,692; 1,415] p = 0,9544
Hyperglykämie	44/239 (18,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,458 [2,727; 15,294] p < 0,0001
Hypokaliämie	16/239 (6,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/236 (6,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,839 [0,409; 1,718] p = 0,6307
Hyponatriämie	12/239 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/236 (8,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,512 [0,238; 1,101] p = 0,0806

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Hypomagnesiämie	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	20/236 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,381 [0,168; 0,864] p = 0,0164
Dehydrierung	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/236 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,572 [0,200; 1,631] p = 0,2902
Hypophosphatämie	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,266 [0,471; 3,399] p = 0,6405
Hyperkaliämie	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,352 [0,088; 1,407] p = 0,1237
Hypokalzämie	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/236 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,780 [0,209; 2,904] p = 0,7099
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69/239 (28,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	170/236 (72,0 %)	1,2 [1,0; 1,6]	0,186 [0,136; 0,253] p < 0,0001
Anämie	41/239 (17,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	132/236 (55,9 %)	2,8 [2,3; 3,5]	0,173 [0,117; 0,254] p < 0,0001
Neutropenie	21/239 (8,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	86/236 (36,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,169 [0,103; 0,279] p < 0,0001
Thrombozytopenie	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	57/236 (24,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,078 [0,033; 0,184] p < 0,0001
Leukopenie	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	26/236 (11,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,215 [0,089; 0,523] p = 0,0002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	145/239 (60,7 %)	5,0 [3,7; 6,3]	85/236 (36,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,370 [1,037; 1,812] p = 0,0260
Harnwegsinfektion	43/239 (18,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	44/236 (18,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,719 [0,460; 1,122] p = 0,1448
COVID-19	43/239 (18,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	12/236 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,720 [0,852; 3,470] p = 0,1257
Bindehautentzündung	18/239 (7,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0008
Pneumonie	12/239 (5,0 %)	26,7 [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,488 [0,428; 5,178] p = 0,5293
Orale Candidose	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,523 [0,435; 5,333] p = 0,5077
Infektion der oberen Atemwege	11/239 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,773 [0,697; 47,830] p = 0,0660

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	100/239 (41,8 %)	17,3 [8,7; n. b.]	83/236 (35,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,839 [0,617; 1,140] p = 0,2649
Dyspnoe	29 /239 (12,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	24/236 (10,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,820 [0,455; 1,479] p = 0,5089
Husten	26/239 (10,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/236 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,368 [0,671; 2,788] p = 0,3866
Schluckauf	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	22/236 (9,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,236 [0,094; 0,588] p = 0,0008
Epistaxis	6/239 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/236 (8,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,237 [0,088; 0,636] p = 0,0019
Pulmonale Embolie	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	15/236 (6,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,379 [0,148; 0,971] p = 0,0359
Pneumonitis	17/239 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10,288 [1,334; 79,335] p = 0,0057
Dysphonie	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,866 [0,563; 6,183] p = 0,2997
Rhinorrhoe	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5%)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,944 [0,304; 2,929] p = 0,9204
Nasen- kongestion	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,006 [0,315; 28,698] p = 0,3155
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	108/239 (45,2 %)	12,3 [7,3; n. b.]	68/236 (28,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,204 [0,875; 1,657] p = 0,2523
Rücken- schmerzen	37/239 (15,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	21/236 (8,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,259 [0,714; 2,220] p = 0,4252
Arthralgie	36/239 (15,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/236 (4,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,405 [1,191; 4,856] p = 0,0116
Schmerzen in den Extremitäten	21/239 (8,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	15/236 (6,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,690 [0,317; 1,501] p = 0,3472
Myalgie	17/239 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,877 [0,755; 4,666] p = 0,1681
Muskel- schwäche	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,518 [0,444; 5,191] p = 0,5028

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Flankenschmerz	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0%)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,566 [0,169; 1,889] p = 0,3484
Skelettschmerz	4/239 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,418 [0,108; 1,617] p = 0,1920
Muskelspasmen	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,061 [0,194; 21,938] p = 0,5411
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	74/239 (31,0 %)	n. e. [22,1; n. b.]	76/236 (32,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,696 [0,493; 0,983] p = 0,0381
Hämaturie	31/239 (13,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	20/236 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,088 [0,596; 1,985] p = 0,7832
Akute Nierenschädigung	11/239 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	25/236 (10,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,269 [0,117; 0,616] p = 0,0009
Dysurie	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,640 [0,216; 1,893] p = 0,4163
Retention von Harn	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/236 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,648 [0,230; 1,820] p = 0,4065
Pollakisurie	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,985 [0,321; 3,018] p = 0,9775
Augenerkrankungen	88/239 (36,8 %)	19,7 [12,7; n. b.]	14/236 (5,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,300 [2,984; 9,412] p < 0,0001
Trockenes Auge	29/239 (12,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,431 [2,230; 24,766] p = 0,0001
Tränensekretion verstärkt	25/239 (10,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16,265 [2,163; 122,29] p = 0,0002
Verschwommenes Sehen	16/239 (6,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,840 [0,919; 8,779] p = 0,0584
Katarakt	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,773 [0,288; 26,684] p = 0,3566
Gefäßerkrankungen	38 /239 (15,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	46/236 (19,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,531 [0,328; 0,858] p = 0,0085
Hypertonie	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/236 (7,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,565 [0,259; 1,234] p = 0,1464
Hypotonie	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5%)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,661 [0,189; 2,314] p = 0,5139
Tiefe Venenthrombose	2/239 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4%)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,118 [0,015; 0,947] p = 0,0157

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Psychiatrische Erkrankungen	39/239 (16,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	24/236 (10,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,239 [0,727; 2,111] p = 0,4306
Schlaflosigkeit	22/239 (9,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	14/236 (5,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,315 [0,660; 2,620] p = 0,4357
Angst	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,992 [0,505; 7,865] p = 0,3160
Depression	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/236 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,236 [0,038; 1,472] p = 0,0991
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17/239 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	33/236 (14,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,171 [0,074; 0,396] p < 0,0001
Tinnitus	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	27/236 (11,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,113 [0,038; 0,337] p < 0,0001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34/239 (14,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16 (6,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,209 [0,627; 2,332] p = 0,5708
Sturz	11/239 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,639 [0,394; 6,817] p = 0,4929
Herzerkrankungen	22/239 (9,2 %)	n. e. [25,5; n. b.]	20/236 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,756 [0,391; 1,463] p = 0,4047
Leber- und Gallenerkrankungen	32/239 (13,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,460 [1,575; 7,599] p = 0,0010
Hypertransaminasämie	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/236 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,778 [0,596; 5,306] p = 0,2953
Endokrine Erkrankung	34/239 (14,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	12,371 [2,934; 52,158] p < 0,0001
Hypothyreose	23/239 (9,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16,738 [2,235; 125,34] p = 0,0002
Hyperthyreose	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,030 [0,733; 49,607] p = 0,0577
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	19/239 (7,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,493 [0,544; 4,101] p = 0,4341

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,871 [0,303; 2,500] p = 0,7978
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Die Ergebnisse für den Endpunkt UE der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-65 dargestellt.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab trat bei 100 % der Patienten (239 von 239) und unter Cisplatin + Gemcitabin bei 99,2 % der Patienten (234 von 236) während der Studie mindestens ein UE auf. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Ereigniszeitanalyse ($p = 0,0527$).

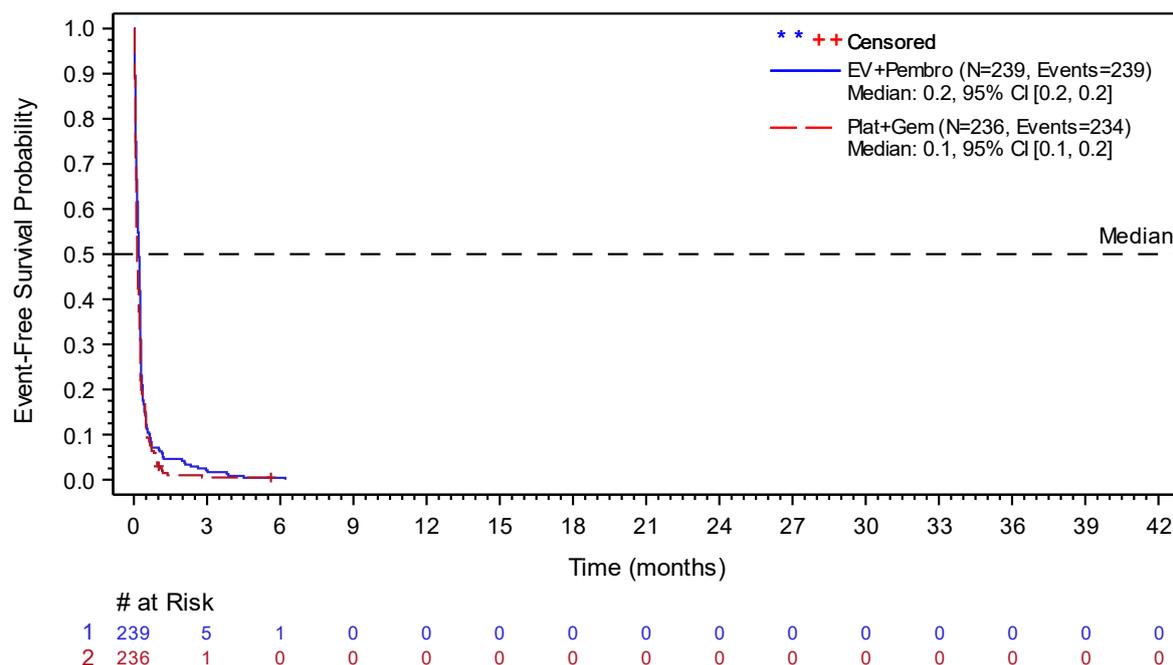


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
Quelle: Siehe Anhang 4-G

Auf SOC- und PT-Ebene wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen bei insgesamt zwölf SOC und 48 PTs dokumentiert.

Statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab lagen in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ vor (HR [95 %-KI]: 0,649 [0,524; 0,803]; $p < 0,0001$). Dies traf auch auf die zugehörigen PTs „Übelkeit“ (HR [95 %-KI]: 0,355 [0,257; 0,491]; $p < 0,0001$), „Obstipation“ (HR [95 %-KI]: 0,555 [0,387; 0,795]; $p = 0,0012$) und „Erbrechen“ (HR [95 %-KI]: 0,445 [0,262; 0,755]; $p = 0,0021$) zu..

Auch in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ war Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber Cisplatin + Gemcitabin statistisch signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,683 [0,544; 0,859]; $p = 0,0010$), was sich ebenso in der PT „Fatigue“ (HR [95 %-KI]: 0,526 [0,384; 0,722]; $p < 0,0001$) zeigte.

Für UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergaben sich in der Ereigniszeitanalyse statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm (HR [95 %-KI]: 0,186 [0,136; 0,253]; $p < 0,0001$). Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab lagen auch in den PTs „Anämie“ (HR [95 %-KI]: 0,173 [0,117; 0,254]; $p < 0,0001$), „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,169 [0,103; 0,279]; $p < 0,0001$), „Thrombozytopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,078 [0,033; 0,184]; $p < 0,0001$) und „Leukopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,215 [0,089; 0,523];

p = 0,0002) vor.

Außerdem lagen statistisch signifikante Vorteile in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR [95 %-KI]: 0,696 [0,493; 0,983]; p = 0,0381) samt PT „Akute Nierenschädigung“ (HR [95 %-KI]: 0,269 [0,117; 0,616]; p = 0,0009), der SOC „Gefäßerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 0,531 [0,328; 0,858]; p = 0,0085) samt PT „Tiefe Venenthrombose“ (HR [95 %-KI]: 0,118 [0,015; 0,947]; p = 0,0157) und der SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ (HR [95 %-KI]: 0,171 [0,074; 0,396]; p < 0,0001) inklusive des PT „Tinnitus“ (HR [95 %-KI]: 0,113 [0,038; 0,337]; p < 0,0001) vor.

In der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigten sich auf PT-Ebene statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bezüglich „Schluckauf“ (HR [95 %-KI]: 0,236 [0,094; 0,588]; p = 0,0008), „Epistaxis“ (HR [95 %-KI]: 0,237 [0,088; 0,636]; p = 0,0019) und „Pulmonale Embolie“ (HR [95 %-KI]: 0,379 [0,148; 0,971]; p = 0,0359).

Statistisch signifikante Nachteile von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigten sich in den Ereigniszeitanalysen für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR [95 %-KI]: 1,826 [1,417; 2,353]; p < 0,0001), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 %-KI]: 5,896 [4,404; 7,894]; p < 0,0001), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 1,370 [1,037; 1,812]; p = 0,0260), „Augenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 5,300 [2,984; 9,412]; p < 0,0001), „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 3,460 [1,575; 7,599]; p = 0,0010) und „Endokrine Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 12,371 [2,934; 52,158]; p < 0,0001).

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PTs finden sich im Anhang 4-G.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	200/201 (99,5 %)	0,3 [0,2; 0,3]	193/197 (98,0 %)	0,2 [0,1; 0,2]	0,817 [0,669; 0,997] p = 0,0570
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	151/201 (75,1 %)	1,2 [0,7; 1,8]	129/197 (65,5 %)	0,8 [0,6; 1,5]	0,898 [0,705; 1,144] p = 0,3916
Obstipation	49/201 (24,4 %)	n. e. [24,5; n. b.]	71/197 (36,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,449 [0,303; 0,663] p < 0,0001
Übelkeit	55/201 (27,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	58/197 (29,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,781 [0,535; 1,141] p = 0,2028
Diarrhö	77/201 (38,3 %)	n. e. [11,1; n. b.]	29/197 (14,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,298 [1,482; 3,563] p = 0,0001
Erbrechen	27/201 (13,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	27/197 (13,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,769 [0,441; 1,344] p = 0,3567
Abdominalschmerz	24/201 (11,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,792 [1,102; 7,072] p = 0,0239
Stomatitis	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/197 (5,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,850 [0,360; 2,003] p = 0,7092
Dyspepsie	13/201 (6,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,251 [0,466; 3,361] p = 0,6557
Mundtrockenheit	17/201 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13,714 [1,804; 104,25] p = 0,0009
Abdominale Distension	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,219 [0,670; 15,469] p = 0,1232
Gastroösophageale Refluxkrankheit	6/201 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,810 [0,247; 2,654] p = 0,7265
Schmerzen Oberbauch	5/201 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,668 [0,175; 2,549] p = 0,5521
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136/201 (67,7 %)	2,6 [1,5; 4,9]	136/197 (69,0 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,635 [0,494; 0,817] p = 0,0004

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Fatigue	76/201 (37,8 %)	n. e. [10,6; n. b.]	69/197 (35,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,784 [0,557; 1,104] p = 0,1645
Asthenie	34/201 (16,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	43/197 (21,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,556 [0,344; 0,900] p = 0,0153
Fieber	36/201 (17,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	35/197 (17,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,797 [0,490; 1,299] p = 0,3616
Peripheres Ödem	31/201 (15,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	26/197 (13,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,782 [0,445; 1,374] p = 0,3918
Schüttelfrost	7/201 (3,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,942 [0,304; 2,920] p = 0,9169
Unwohlsein	6/201 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,602 [0,171; 2,117] p = 0,4248
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88/201 (43,8 %)	13,4 [9,2; n. b.]	170/197 (86,3 %)	0,5 [0,5; 0,7]	0,184 [0,137; 0,245] p < 0,0001
Anämie	67/201 (33,3 %)	n. e. [15,4; n. b.]	135/197 (68,5 %)	1,4 [1,0; 1,6]	0,247 [0,180; 0,340] p < 0,0001
Neutropenie	22/201 (10,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	95/197 (48,2 %)	3,6 [1,8; n. b.]	0,120 [0,071; 0,202] p < 0,0001
Thrombozytopenie	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	96/197 (48,7 %)	3,2 [2,1; n. b.]	0,058 [0,028; 0,120] p < 0,0001
Leukopenie	8/201 (4,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	21/197 (10,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,222 [0,084; 0,585] p = 0,0009
Febrile Neutropenie	1/201 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,090 [0,011; 0,701] p = 0,0038
Lymphozytopenie	3/201 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,237 [0,050; 1,116] p = 0,0475
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	162/201 (80,6 %)	0,6 [0,5; 0,7]	51/197 (25,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,951 [3,599; 6,812] p < 0,0001
Pruritus	77/201 (38,3 %)	n. e. [12,0; n. b.]	16/197 (8,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,926 [2,862; 8,481] p < 0,0001
Makulopapulöser Ausschlag	70/201 (34,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11,395 [4,930; 26,338] p < 0,0001
Alopezie	61/201 (30,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	12/197 (6,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,912 [2,630; 9,172] p < 0,0001

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Trockene Haut	37/201 (18,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	14,367 [3,434; 60,107] p < 0,0001
Makulöser Ausschlag	17/201 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,882 [0,928; 8,943] p = 0,0550
Ekzem	17/201 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,812 [1,549; 29,962] p = 0,0033
Papulöser Ausschlag	13/201 (6,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,482 [0,969; 20,737] p = 0,0355
Dermatitis	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9,412 [1,204; 73,590] p = 0,0090
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	122/201 (60,7 %)	2,0 [1,4; 2,8]	86/197 (43,7 %)	n. e. [3,1; n. b.]	1,428 [1,081; 1,886] p = 0,0113
Appetit vermindert	73/201 (36,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	53/197 (26,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,272 [0,891; 1,815] p = 0,1828
Hyponatriämie	28/201 (13,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/197 (5,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,172 [1,071; 4,408] p = 0,0276
Hyperglykämie	28/201 (13,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,219 [2,004; 13,592] p = 0,0002
Hyperphosphatämie	22/201 (10,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,652 [0,757; 3,607] p = 0,2037
Hypokaliämie	20/201 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/197 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,731 [0,770; 3,893] p = 0,1788
Hyperkaliämie	8/201 (4,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	14/197 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,532 [0,223; 1,269] p = 0,1479
Hypokalzämie	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/197 (5,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,600 [0,233; 1,542] p = 0,2834
Hypoalbuminämie	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,778 [0,657; 4,809] p = 0,2503
Hypomagnesämie	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,213 [0,451; 3,260] p = 0,7017
Dehydrierung	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,367 [0,742; 7,548] p = 0,1333
Hyperkalzämie	7/201 (3,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,186 [0,319; 4,412] p = 0,7985
Untersuchungen	111/201 (55,2 %)	4,3 [3,4; 7,0]	87/197 (44,2 %)	n. e. [2,6; n. b.]	0,946 [0,709; 1,263] p = 0,7186

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gewichtsverlust	72/201 (35,8 %)	18,7 [10,6; n. b.]	15/197 (7,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,736 [2,113; 6,604] p < 0,0001
Kreatinin im Blut erhöht	27/201 (13,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	23/197 (11,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,706 [0,381; 1,310] p = 0,2674
Alaninamino-transferase erhöht	27/201 (13,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	20/197 (10,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,984 [0,535; 1,809] p = 0,9601
Aspartatamino-transferase erhöht	22/201 (10,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/197 (8,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,065 [0,555; 2,043] p = 0,8489
Thrombozytenzahl erniedrigt	3/201 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	34/197 (17,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,026 [0,004; 0,187] p < 0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	24/197 (12,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,303 [0,136; 0,673] p = 0,0019
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,950 [0,356; 2,533] p = 0,9189
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	6/201 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/197 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,628 [0,223; 1,765] p = 0,3733
Leukozytenzahl erniedrigt	4/201 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/197 (5,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,264 [0,076; 0,921] p = 0,0253
Lymphozytenzahl erniedrigt	8/201 (4,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/197 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,494 [0,661; 9,406] p = 0,1625
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	120/201 (59,7 %)	5,6 [3,6; 7,6]	75/197 (38,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,124 [0,828; 1,525] p = 0,4497
Harnwegsinfektion	48/201 (23,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	39/197 (19,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,728 [0,458; 1,157] p = 0,1777
COVID-19	20/201 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/197 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,187 [0,502; 2,809] p = 0,6959
Pneumonie	15/201 (7,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/197 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,611 [0,703; 9,696] p = 0,1371
Orale Candidose	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,791 [0,807; 17,810] p = 0,0697
Pyelonephritis	5/201 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,477 [0,123; 1,851] p = 0,2745
Erkrankungen des Nervensystems	143/201 (71,1 %)	3,4 [2,8; 3,7]	48/197 (24,4 %)	n. e. [5,4; n. b.]	2,692 [1,922; 3,769] p < 0,0001

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Periphere sensorische Neuropathie	103/201 (51,2 %)	6,5 [5,1; 8,3]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,376 [3,808; 14,286] p < 0,0001
Dysgeusie	46/201 (22,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/197 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,827 [2,350; 9,916] p < 0,0001
Schwindelgefühl	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/197 (8,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,534 [0,244; 1,166] p = 0,1098
Kopfschmerzen	14/201 (7,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,012 [0,429; 2,387] p = 0,9777
Parästhesie	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,925 [0,843; 18,272] p = 0,0606
Periphere motorische Neuropathie	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1171
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	82/201 (40,8 %)	16,4 [10,3; n. b.]	61/197 (31,0 %)	n. e. [5,4; n. b.]	0,941 [0,662; 1,336] p = 0,7314
Dyspnoe	29/201 (14,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	27/197 (13,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,767 [0,441; 1,336] p = 0,3476
Husten	28/201 (13,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,849 [0,866; 3,950] p = 0,1066
Pulmonale Embolie	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/197 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,709 [0,266; 1,890] p = 0,4897
Epistaxis	5/201 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,547 [0,177; 1,688] p = 0,2873
Schluckauf	6/201 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,681 [0,218; 2,132] p = 0,5070
Pneumonitis	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0069
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	78/201 (38,8 %)	16,3 [9,9; n. b.]	53/197 (26,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,982 [0,676; 1,426] p = 0,9228
Arthralgie	22/201 (10,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,083 [0,468; 2,504] p = 0,8522
Rückenschmerzen	16/201 (8,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/197 (6,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,944 [0,438; 2,033] p = 0,8821
Schmerz in den Extremitäten	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/197 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,835 [0,322; 2,162] p = 0,7095

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Muskelschwäche	16/201 (8,0 %)	26,2 [n. b.; n. b.]	3/197 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,241 [0,904; 11,623] p = 0,0569
Myalgie	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,275 [0,352; 4,621] p = 0,7106
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	69/201 (34,3 %)	23,5 [14,5; n. b.]	49/197 (24,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,901 [0,604; 1,344] p = 0,6102
Hämaturie	27/201 (13,4 %)	n. e. [23,5; n. b.]	19/197 (9,6 %)	n. e. [5,8; n. b.]	0,547 [0,263; 1,138] p = 0,1011
Akute Nierenschädigung	16/201 (8,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,775 [0,752; 4,190] p = 0,1847
Dysurie	8/201 (4,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,108 [0,337; 3,639] p = 0,8662
Augenerkrankungen	64/201 (31,8 %)	n. e. [16,6; n. b.]	12/197 (6,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,851 [2,043; 7,261] p < 0,0001
Trockenes Auge	21/201 (10,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,670 [1,763; 33,369] p = 0,0014
Katarakt	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1262
Tränensekretion verstärkt	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,821 [0,716; 47,290] p = 0,0631
Verschwommenes Sehen	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,286 [0,636; 43,925] p = 0,0846
Psychiatrische Erkrankungen	37/201 (18,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	20/197 (10,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,433 [0,814; 2,522] p = 0,2105
Schlaflosigkeit	23/201 (11,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,872 [0,873; 4,017] p = 0,1019
Angst	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/197 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,071 [0,529; 8,104] p = 0,2854
Gefäßerkrankungen	30/201 (14,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	27/197 (13,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,700 [0,400; 1,227] p = 0,2106
Hypotonie	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,545 [0,667; 46,071] p = 0,0743
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27/201 (13,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	22/197 (11,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,507 [0,257; 1,000] p = 0,0461

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Sturz	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,441 [0,109; 1,785] p = 0,2410
Leber- und Gallenerkrankungen	32/201 (15,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/197 (6,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,127 [1,104; 4,097] p = 0,0209
Hypertransaminasämie	10/201 (5,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,985 [0,372; 2,606] p = 0,9728
Endokrine Erkrankung	36/201 (17,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,473 [1,897; 15,792] p = 0,0004
Hypothyreose	23/201 (11,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,894 [1,335; 26,018] p = 0,0081
Hyperthyreose	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,105 [0,748; 49,830] p = 0,0549
Herzkrankungen	17/201 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/197 (6,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,077 [0,512; 2,266] p = 0,8438
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,543 [0,161; 1,834] p = 0,3183
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,661 [0,148; 2,964] p = 0,5858
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3/201 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,297 [0,074; 1,197] p = 0,0718

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression

c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$

Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: *Preferred Term*, bevorzugte Bezeichnung; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse für den Endpunkt UE der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-66

dargestellt.

Im Interventionsarm trat bei 99,5 % der Patienten (200 von 201) und im Kontrollarm bei 98,0 % der Patienten (193 von 197) mindestens ein UE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten UE betrug unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 0,3 Monate und unter Carboplatin + Gemcitabin 0,2 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant.

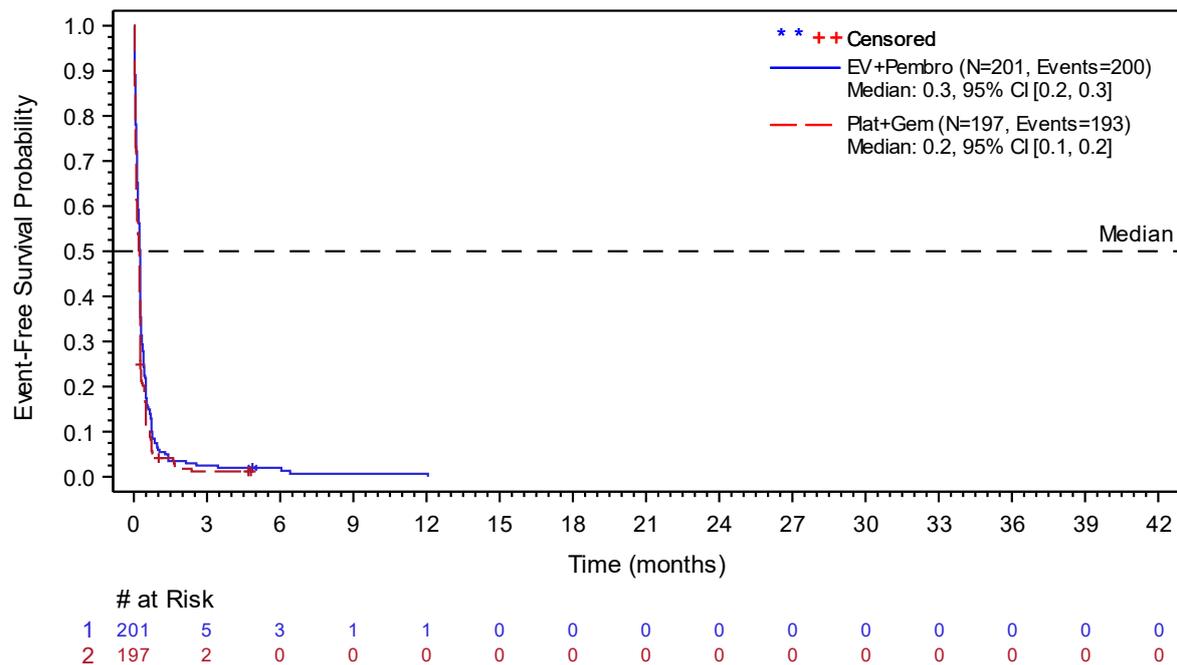


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind
Quelle: Siehe Anhang 4-G

Auf SOC- und PT-Ebene wurden statistisch signifikante Unterschiede bei insgesamt neun SOC und 29 PT dokumentiert.

Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab lagen in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95 %-KI]: 0,184 [0,137; 0,245]; $p < 0,0001$) vor. Auf PT-Ebene lagen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab für folgende PT vor: „Anämie“ (HR [95 %-KI]: 0,247 [0,180; 0,340]; $p < 0,0001$), „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,120 [0,071; 0,202]; $p < 0,0001$), „Thrombozytopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,058 [0,028; 0,120]; $p < 0,0001$), „Leukopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,222 [0,084; 0,585];

$p < 0,0001$) und „Lymphozytopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,237 [0,050; 1,116]; $p = 0,0475$). Auch für UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95 %-KI]: 0,635 [0,494; 0,817]; $p = 0,0001$) ergaben sich in der Ereigniszeitanalyse statistisch signifikante Vorteile für den Interventionsarm.

In der SOC „Untersuchungen“ wurden auf PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Interventionsarms bei den PT „Thrombozytenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,026 [0,004; 0,187]; $p < 0,0001$), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,303 [0,136; 0,673]; $p < 0,0001$) und „Anzahl weißer Blutkörperchen reduziert“ (HR [95 %-KI]: 0,264 [0,076; 0,921]; $p = 0,0253$) festgestellt.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, in der PT „Obstipation“ (HR [95 %-KI]: 0,449 [0,303; 0,663]; $p < 0,0001$) vor.

Statistisch signifikante Nachteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT Carboplatin + Gemcitabin ergaben sich in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 %-KI]: 4,951 [3,599; 6,812]; $p < 0,0001$), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (HR [95 %-KI]: 1,428 [1,081; 1,886]; $p = 0,0113$), „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR [95 %-KI]: 2,692 [1,922; 3,769]; $p < 0,0001$), „Augenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 3,851 [2,043; 7,261]; $p < 0,0001$), „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (HR [95 %-KI]: 0,507 [0,257; 1,000]; $p = 0,0461$), „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 2,127 [1,104; 4,097]; $p = 0,0209$) sowie in der SOC „Endokrine Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 5,473 [1,897; 15,792]; $p = 0,0004$).

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3) – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde anhand der NCI CTCAE, Version 4.03, bewertet. Nicht schwere unerwünschte Ereignisse schließen dabei UE des CTCAE Grads 1 und 2 ein.</p> <p>Alle UE wurden anhand von PT und SOC unter Verwendung des MedDRA Version 24.0 kodiert.</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Sicherheit war für alle Sicherheitsendpunkte identisch und kann dem Endpunkt UE (siehe Tabelle 4-63) entnommen werden.</p> <p>Auswertung</p> <p>Für den Endpunkt nicht schwere UE erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer Cox Proportional Hazard Regression und eines Log-Rank Tests auf Basis des mSAF1 Analysis Set für Teilpopulation a) und anhand des mSAF2 Analysis Sets für Teilpopulation b). Alle Auswertungen erfolgten unstratifiziert. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p>
<p>Quelle: (11)</p> <p>Abkürzungen: MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i>; NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Event</i>; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i>, (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nicht schwere unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	239/239 (100 %)	0,2 [0,2; 0,2]	233/236 (98,7 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,884 [0,737; 1,060] p = 0,1928
Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ (CTCAE Grad < 3) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-69 dargestellt.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab trat bei allen Patienten (100 %, 239 von 239) und unter Cisplatin + Gemcitabin bei 98,7 % der Patienten (233 von 236) mindestens ein nicht schweres UE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten nicht schweren UE betrug 0,2 Monate bzw. 0,1 Monate. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

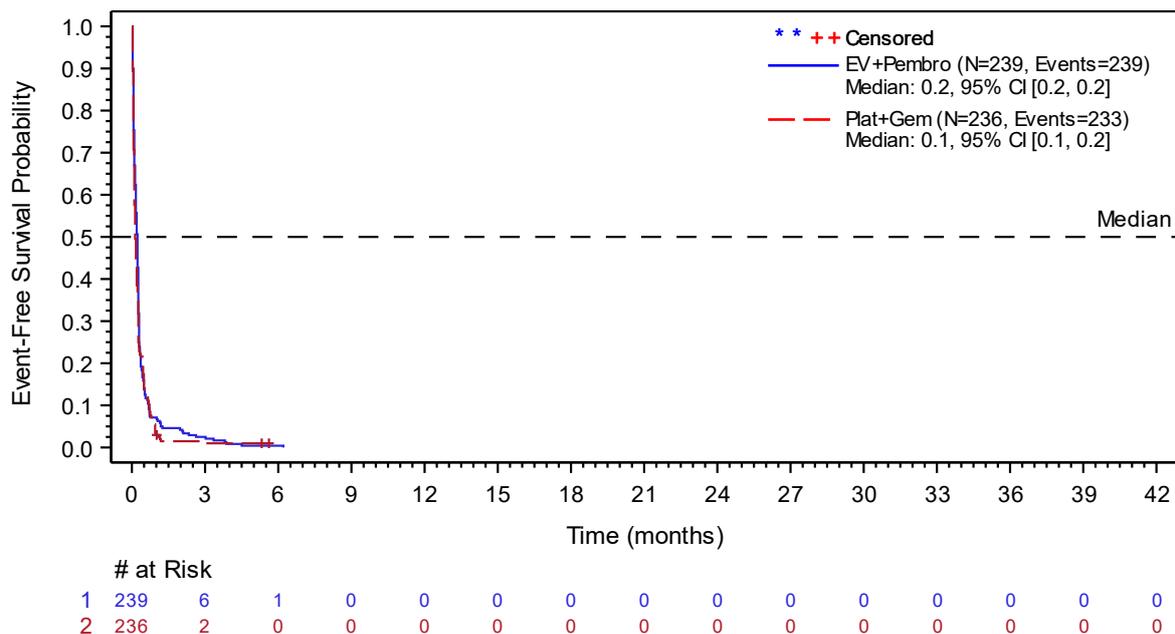


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	198/201 (98,5%)	0,3 [0,2; 0,3]	190/197 (96,4%)	0,2 [0,2; 0,3]	0,889 [0,727; 1,085] p = 0,2669
Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ (CTCAE Grad < 3) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-70 dargestellt.

Unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab trat bei 98,5 % der Patienten (198 von 201) und unter Carboplatin + Gemcitabin bei 96,4 % der Patienten (190 von 197) mindestens ein nicht schweres UE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten nicht schweren UE betrug 0,3 Monate bzw. 0,2 Monate. Der Unterschied war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

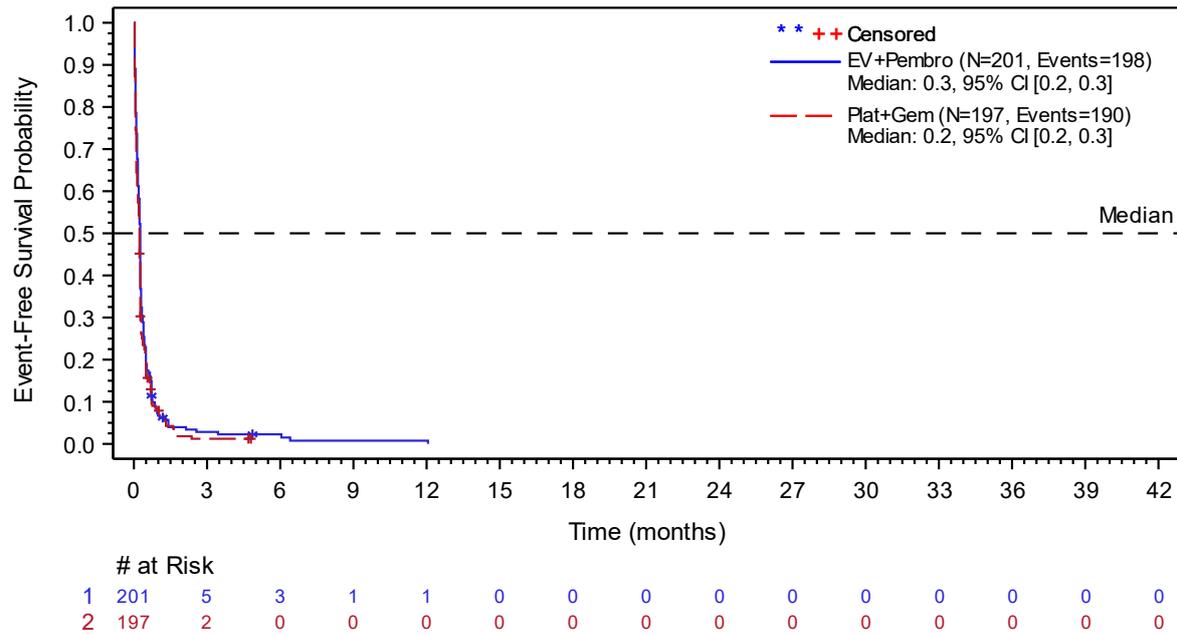


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad < 3) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde ausschließlich die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde anhand der NCI CTCAE, Version 4.03, bewertet. Schwere unerwünschte Ereignisse schließen dabei UE des CTCAE Grads 3, 4 und 5 ein.</p> <p>Alle UE wurden anhand von PT und SOC unter Verwendung des MedDRA Version 24.0 kodiert.</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Sicherheit war für alle Sicherheitsendpunkte identisch und kann dem Endpunkt UE (siehe Tabelle 4-63) entnommen werden.</p> <p>Auswertung</p> <p>Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer Cox Proportional Hazard Regression und eines Log-Rank Tests auf Basis des mSAF1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mSAF2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Alle Auswertungen erfolgten unstratifiziert. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Schwere UE wurden zusätzlich nach SOC und PT dargestellt, wenn die Ereignisse bei ≥ 5 % Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und/oder bei Ereignissen, die bei \geq zehn Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten.</p>
<p>Quelle: (11)</p> <p>Abkürzungen: IDMC: <i>Independent Data Monitor Committee</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i>; NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Event</i>; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Gesamtrate	164/239 (68,6 %)	4,2 [3,0; 6,1]	175/236 (74,2 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,514 [0,408; 0,649] p < 0,0001

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17/239 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	110/236 (46,6 %)	4,9 [3,0; n. b.]	0,082 [0,046; 0,147] p < 0,0001
Anämie	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	68/236 (28,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,034 [0,011; 0,108] p < 0,0001
Neutropenie	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	52/236 (22,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,132 [0,063; 0,278] p < 0,0001
Thrombozytopenie	2/239 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	28/236 (11,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,064 [0,015; 0,269] p < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28/239 (11,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	39/236 (16,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,519 [0,309; 0,870] p = 0,0114
Harnwegsinfektion	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/236 (8,1 %)	6,1 [6,1; n. b.]	0,317 [0,132; 0,761] p = 0,0068
Untersuchungen	33/239 (13,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	34/236 (14,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,556 [0,322; 0,959] p = 0,0322
Neutrophilenzahl erniedrigt	4/239 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	21/236 (8,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,175 [0,060; 0,509] p = 0,0003
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/239 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	12/236 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41/239 (17,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	25/236 (10,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,375 [0,823; 2,299] p = 0,2225
Hyperglykämie	20/239 (8,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,697 [1,765; 33,568] p = 0,0013
Hyponatriämie	7/239 (2,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,865 [0,314; 2,386] p = 0,7792
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29/239 (12,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/236 (7,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,360 [0,731; 2,532] p = 0,3286
Übelkeit	4/239 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/236 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,429 [0,132; 1,391] p = 0,1464
Diarrhö	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,341 [0,938; 20,100] p = 0,0403
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39/239 (16,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,0001
Makulopapulöser Ausschlag	16/239 (6,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0010

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13/239 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	24/236 (10,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,304 [0,137; 0,676] p = 0,0020
Fatigue	6/239 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	12/236 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,299 [0,097; 0,925] p = 0,0267
Asthenie	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,473 [0,118; 1,893] p = 0,2790
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24/239 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/236 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,134 [0,546; 2,358] p = 0,7349
Pulmonale Embolie	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/236 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,296 [0,083; 1,052] p = 0,0463
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16/239 (6,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/236 (6,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,690 [0,326; 1,461] p = 0,3304
Akute Nierenschädigung	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,823 [0,253; 2,680] p = 0,7458
Erkrankungen des Nervensystems	23/239 (9,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/236 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,597 [0,535; 4,765] p = 0,3978
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10/239 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,627 [0,209; 1,880] p = 0,4002
Gefäßerkrankungen	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,603 [0,197; 1,845] p = 0,3708
Hypertonie	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/236 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,580 [0,138; 2,425] p = 0,4495
Herzkrankungen	6/239 (2,5 %)	n. e. [0,542; n. b.]	9/236 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,542 [0,182; 1,618] p = 0,2650
Leber- und Gallenerkrankungen	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,954 [0,995; 63,592] p = 0,0201

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
<p>Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Cis: Ciplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse“ (CTCAE Grad ≥ 3) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-73 dargestellt.

Im Interventionsarm trat bei 68,6 % der Patienten (164 von 239) und im Kontrollarm bei 74,2 % der Patienten (175 von 236) mindestens ein schweres UE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE betrug 4,2 Monate bzw. 1,4 Monate. Für schwere UE ergab sich in der Ereigniszeitanalyse somit unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Cisplatin + Gemcitabin (HR [95 %-KI]: 0,514 [0,408; 0,649]; $p < 0,0001$).

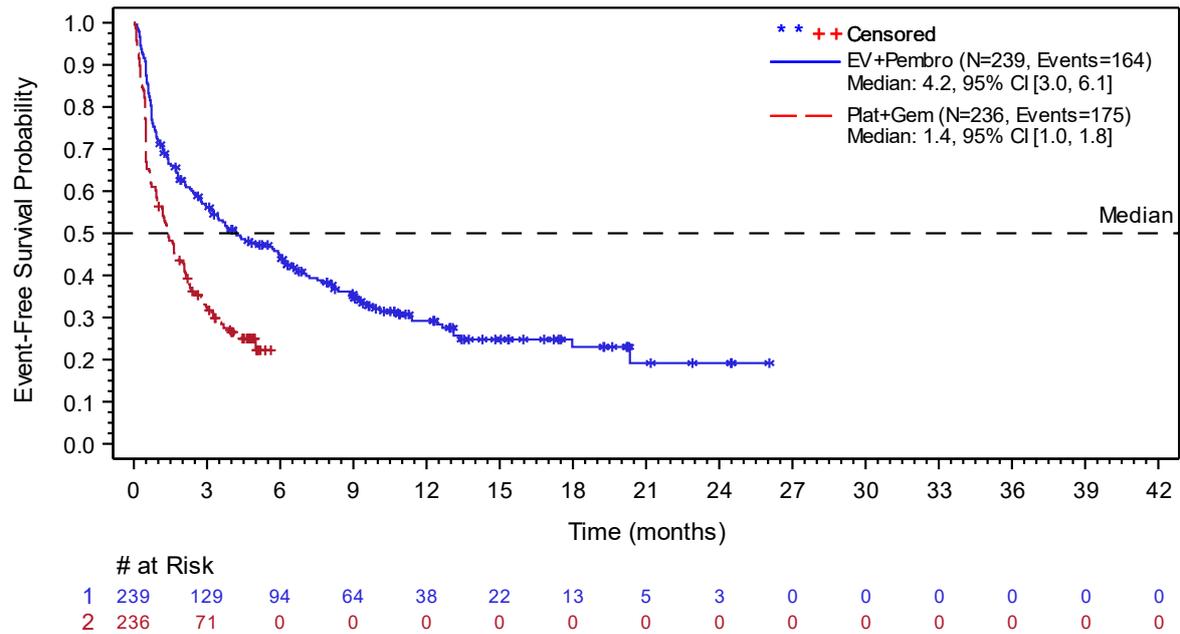


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Statistisch signifikante Unterschiede wurden insgesamt bei sechs SOC und elf PTs festgestellt, wobei mehrheitlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vorlagen.

In der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarms vor (HR [95 %-KI]: 0,082 [0,046; 0,147]; $p < 0,0001$). Statistisch signifikante Vorteile ergaben sich in den dazugehörigen PT „Anämie“ (HR [95 %-KI]: 0,034 [0,011; 0,108]; $p < 0,0001$), „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,132 [0,063; 0,278]; $p < 0,0001$) und „Thrombozytopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,064 [0,015; 0,269]; $p < 0,0001$).

Auch in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 0,519 [0,309; 0,870]; $p = 0,0114$) sowie „Untersuchungen“ (HR [95 %-KI]: 0,556 [0,322; 0,959]; $p = 0,0322$) war das Risiko für das erste Auftreten eines Ereignisses statistisch signifikant zugunsten des Interventionsarms reduziert. In der SOC „Untersuchungen“ lagen auf PT-Ebene statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bei den PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,175 [0,060; 0,509]; $p = 0,0003$) und „Thrombozytenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p = 0,0002$) vor. Das Risiko für ein erstes Auftreten war auch in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95 %-KI]: 0,304 [0,137; 0,676]; $p = 0,0020$) und der dazugehöriger PT „Fatigue“ (HR [95 %-KI]: 0,299 [0,097; 0,925]; $p = 0,0267$) im Interventionsarm statistisch

signifikant reduziert.

Lediglich in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p < 0,0001$) und „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 7,954 [0,995; 63,592]; $p = 0,0201$) ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den Interventionsarm.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang 4-G.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	157/201 (78,1 %)	2,6 [2,0; 4,0]	166/197 (84,3 %)	0,7 [0,5; 0,9]	0,459 [0,362; 0,582] p < 0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43/201 (21,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	135/197 (68,5 %)	1,3 [1,0; 1,6]	0,138 [0,094; 0,202] p < 0,0001
Anämie	26/201 (12,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	80/197 (40,6 %)	6,5 [3,3; 6,5]	0,183 [0,112; 0,299] p < 0,0001
Neutropenie	14/201 (7,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	78/197 (39,6 %)	n. e. [3,4; n. b.]	0,100 [0,053; 0,189] p < 0,0001
Thrombozytopenie	2/201 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	59/197 (29,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,026 [0,006; 0,108] p < 0,0001
Leukopenie	2/201 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/197 (6,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,144 [0,032; 0,638] p = 0,0030
Febrile Neutropenie	1/201 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,090 [0,011; 0,701] p = 0,0038
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49/201 (24,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	36/197 (18,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,820 [0,510; 1,317] p = 0,4133
Harnwegsinfektion	14/201 (7,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/197 (8,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,522 [0,233; 1,169] p = 0,1080
Pyelonephritis	4/201 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,323 [0,070; 1,492] p = 0,1300
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45/201 (22,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	21/197 (10,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,791 [1,051; 3,052] p = 0,0301
Hyponatriämie	15/201 (7,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,684 [0,670; 4,237] p = 0,2627
Hyperglykämie	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10,706 [1,382; 82,920] p = 0,0045

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Untersuchungen	29/201 (14,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	36/197 (18,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,516 [0,303; 0,878] p = 0,0136
Neutrophilenzahl erniedrigt	7/201 (3,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/197 (9,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,287 [0,114; 0,718] p = 0,0045
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/201 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/197 (8,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24/201 (11,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	23/197 (11,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,655 [0,346; 1,239] p = 0,1897
Fatigue	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,838 [0,305; 2,304] p = 0,7322
Asthenie	5/201 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,544 [0,130; 2,282] p = 0,3981
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27/201 (13,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/197 (8,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,084 [0,557; 2,109] p = 0,8122
Diarrhö	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,130 [0,656; 6,918] p = 0,1973
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39/201 (19,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	15,277 [3,655; 63,843] p < 0,0001
Makulopapulöser Ausschlag	20/201 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25/201 (12,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	15/197 (7,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,124 [0,567; 2,230] p = 0,7358
Akute Nierenschädigung	14/201 (7,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,048 [0,993; 9,358] p = 0,0405
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16/201 (8,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/197 (8,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,595 [0,277; 1,277] p = 0,1779
Pulmonale Embolie	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,915 [0,323; 2,593] p = 0,8662

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Erkrankungen des Nervensystems	20/201 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,427 [0,421; 4,832] p = 0,5664
Periphere sensorische Neuropathie	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1630
Leber- und Gallenerkrankungen	8/201 (4,0%)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6%)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,890 [0,309; 2,563] p = 0,8290
Herzkrankungen	8/201 (4,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,697 [0,497; 5,797] p = 0,3932
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6/201 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,746 [0,178; 3,122] p = 0,6879

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023
a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode
b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression
c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$
Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: *Preferred Term*, bevorzugte Bezeichnung; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-74 dargestellt.

Im Interventionsarm trat bei 78,1 % der Patienten (157 von 201) und im Kontrollarm bei 84,3 % der Patienten (166 von 197) mindestens ein schweres UE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE betrug 2,6 Monate bzw. 0,7 Monate. In der Ereigniszeitanalyse der schweren UE lag unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Carboplatin + Gemcitabin (HR [95 %-KI]: 0,459 [0,362; 0,582]; $p < 0,0001$) vor.

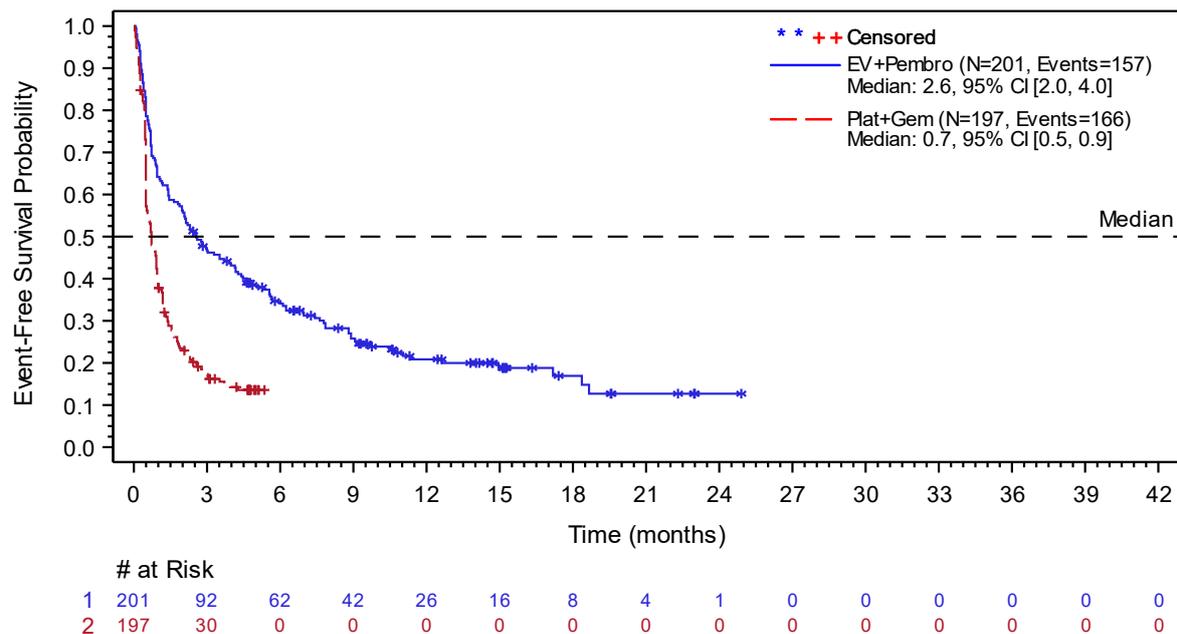


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Statistisch signifikante Unterschiede wurden insgesamt bei vier SOC und zehn PT berichtet, wobei hauptsächlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vorlagen.

In der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ war das Risiko für das Auftreten von mindestens einem schweren UE unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant geringer (HR [95 %-KI]: 0,138 [0,094; 0,202]; $p < 0,0001$). Die signifikanten Vorteile zeigten sich ebenfalls bei den dazugehörigen PT „Anämie“ (HR [95 %-KI]: 0,183 [0,112; 0,299]; $p < 0,0001$), „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,100 [0,053; 0,189]; $p < 0,0001$), „Thrombozytopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,026 [0,006; 0,108]; $p < 0,0001$), „Leukopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,144 [0,032; 0,638]; $p = 0,0030$) sowie „Febrile Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,090 [0,011; 0,701]; $p = 0,0038$).

Darüber hinaus lag für schwere UE in der SOC „Untersuchungen“ (HR [95 %-KI]: 0,516 [0,303; 0,878]; $p = 0,0136$) und in den PTs „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: 0,287 [0,114; 0,718]; $p = 0,0045$) und „Thrombozytenzahl erniedrigt“ (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT vor.

Nur in den SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörung“ (HR [95 %-KI]: 1,791 [1,051; 3,052]; $p = 0,0301$) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 %-KI]: 15,277

[3,655; 63,843]; $p < 0,0001$) ergab sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin ein statistisch signifikanter Nachteil.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang 4-G.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Ein UE wurde als schwerwiegend klassifiziert, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tödlich: ein UE, das zum Tod führte. • Lebensbedrohlich: Ein UE, welches den Patienten in unmittelbare Gefahr brachte zu sterben. Diese Klassifizierung galt nicht für ein UE, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre. • Hospitalisierung: Das UE führte zu einem Krankenhausaufenthalt oder verlängerte einen bestehenden stationären Krankenhausaufenthalt. Krankenhausaufenthalte für elektive medizinische oder chirurgische Eingriffe oder Behandlungen, die vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung in die Studie geplant wurden, oder Routineuntersuchungen waren keine SUE im Sinne dieses Kriteriums. Die Aufnahme in eine Palliativstation oder eine Hospizeinrichtung galt nicht als Krankenhausaufenthalt. Krankenhausaufenthalte oder längere Krankenhausaufenthalte zur planmäßigen Behandlung der zugrundeliegenden Krebserkrankung oder der Zielkrankheit der Studie mussten nicht als SUE erfasst werden. • Behinderung/signifikante Beeinträchtigung: Ein UE, das zu einer anhaltenden oder signifikanten Unfähigkeit oder zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten führte, normale Lebensfunktionen auszuführen. • Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler: Ein UE bei einem Kind oder Fötus eines Studienteilnehmers, der dem Studienmedikament vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft ausgesetzt war. • Medizinisch relevant: Ein UE erfüllte keines der oben genannten Kriterien, hätte aber den Patienten gefährden können und möglicherweise einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern, oder es bestand der Verdacht, dass ein infektiöser Erreger durch ein Arzneimittel übertragen wurde. Eine mögliche arzneimittelinduzierte Leberschädigung (<i>drug-induced liver injury</i>, DILI) wurde ebenfalls als medizinisch bedeutsames Ereignis betrachtet. <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Sicherheit war für alle Sicherheitsendpunkte identisch und kann dem Endpunkt UE (siehe Tabelle 4-63) entnommen werden.</p> <p>Auswertung</p> <p>Für den Endpunkt SUE erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer Cox Proportional Hazard Regression und eines Log-Rank Tests auf Basis des mSAF1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mSAF2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Alle Auswertungen erfolgten unstratifiziert. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>SUE wurden zusätzlich nach SOC und PT dargestellt, wenn die Ereignisse bei $\geq 5\%$ Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und/oder bei Ereignissen, die bei \geq zehn Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten.</p>

Quelle: (11)

Abkürzungen: DILI: *Drug-induced liver injury*; IDMC: *Independent Data Monitor Committee*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mSAF: *modified Safety Analysis Set*; PT: *Preferred Term*, bevorzugte Bezeichnung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 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
EV-302	niedrig	Nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	107/239 (44,8 %)	18,0 [9,5; n. b.]	83/236 (35,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,919 [0,670; 1,234] p = 0,5433
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24/239 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	39/236 (16,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,427 [0,247; 0,738] p = 0,0017
Harnwegsinfektion	4/239 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/236 (7,2 %)	6,1 [6,1; n. b.]	0,106 [0,026; 0,435] p = 0,0002
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18/239 (7,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/236 (7,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,623 [0,297; 1,308] p = 0,2074
Akute Nierenschädigung	9/239 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,690 [0,221; 2,161] p = 0,5223
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24/239 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,216 [1,294; 7,991] p = 0,0078
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25/239 (10,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,066 [1,373; 12,037] p = 0,0062
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14/239 (5,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/236 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,303 [0,579; 2,936] p = 0,5214
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	16/236 (6,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,159 [0,046; 0,551] p = 0,0009
Anämie	0/239 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10/236 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0004
Herzkrankungen	7/239 (2,9 %)	n. e. [25,5.; n. b.]	10/236 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,469 [0,160; 1,372] p = 0,1568

MedDRA SOC und PT	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,807 [0,292; 2,227] p = 0,6785
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15/239 (6,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0011
Erkrankungen des Nervensystems	11/239 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,636 [0,404; 6,623] p = 0,4864
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5/239 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,492 [0,128; 1,884] p = 0,2916

Quelle: (11)

Datenschnitt: 08.08.2023

a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode

b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression

c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$

Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: *Preferred Term*, bevorzugte Bezeichnung; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-77 dargestellt.

Im Interventionsarm trat bei 44,8 % der Patienten (107 von 239) und im Kontrollarm bei 35,2 % der Patienten (83 von 236) mindestens ein SUE auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE betrug 18,0 Monate bzw. wurde im Kontrollarm nicht erreicht. Die SUE-Gesamtrate war zwischen beiden Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

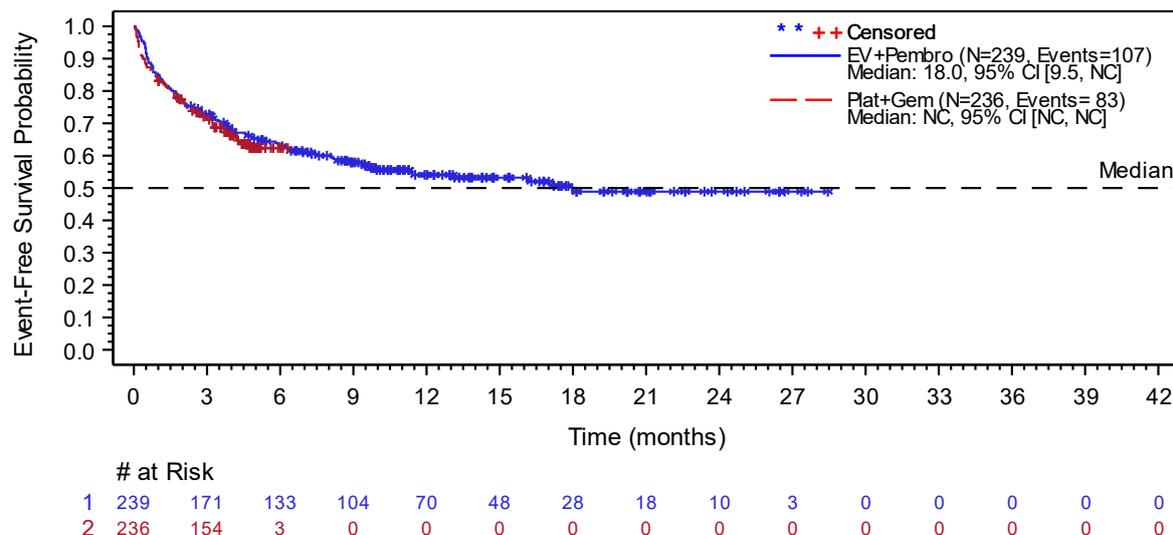


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Insgesamt traten statistisch signifikante Unterschiede in fünf SOC und zwei PT auf.

Statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab lagen hinsichtlich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 0,427 [0,247; 0,738]; $p = 0,0017$) sowie der PT „Harnwegsinfektion“ (HR [95 %-KI]: 0,106 [0,026; 0,435]; $p = 0,0002$) und in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95 %-KI]: 0,159 [0,046; 0,551]; $p = 0,0009$) samt PT „Anämie“ (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p = 0,0004$) vor.

In den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR [95 %-KI]: 3,216 [1,294; 7,991]; $p = 0,0078$), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR [95 %-KI]: 4,066 [1,373; 12,037]; $p = 0,0062$) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p = 0,0011$) lag ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vor.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang 4-G.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	E V + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	113/201 (56,2 %)	7,9 [5,3; 12,9]	86/197 (43,7 %)	5,4 [4,2; n. b.]	0,870 [0,644; 1,176] p = 0,3646
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46/201 (22,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	34/197 (17,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,783 [0,480; 1,278] p = 0,3273
Harnwegsinfektion	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	14/197 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,455 [0,187; 1,110] p = 0,0763
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23/201 (11,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/197 (5,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,329 [0,616; 2,867] p = 0,4668
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6/201 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	26/197 (13,2 %)	5,8 [5,8; n. b.]	0,069 [0,018; 0,263] p < 0,0001
Anämie	3/201 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/236 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,041 [0,003; 0,608] p = 0,0045
Febrile Neutropenie	1/201 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9/197 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,096 [0,012; 0,759] p = 0,0058
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21/201 (10,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/197 (5,6 %)	5,8 [5,8; n. b.]	1,176 [0,535; 2,586] p = 0,6855
Akute Nierenschädigung	14/201 (7,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/197 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,996 [0,975; 9,203] p = 0,0441
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13/201 (6,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	18/197 (9,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,567 [0,267; 1,200] p = 0,1327
Fieber	6/201 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,810 [0,272; 2,412] p = 0,7047
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13/201 (6,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11/197 (5,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,668 [0,275; 1,622] p = 0,3704

MedDRA SOC und PT	E V + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13/201 (6,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,184 [0,769; 6,206] p = 0,1324
Herzerkrankungen	9/201 (4,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/197 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,575 [0,683; 9,709] p = 0,1471
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11/201 (5,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9,562 [1,224; 74,704] p = 0,0083

Quelle: (11)
Datenschnitt: 08.08.2023
a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode
b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression
c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$
Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: *Preferred Term*, bevorzugte Bezeichnung; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-78 dargestellt.

Im Interventionsarm wurde bei 56,2 % der Patienten (113 von 201) und im Kontrollarm bei 43,7 % der Patienten (86 von 196) mindestens ein SUE berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE betrug 7,9 Monate bzw. 5,4 Monate. Die Auswertung der SUE-Gesamtrate ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

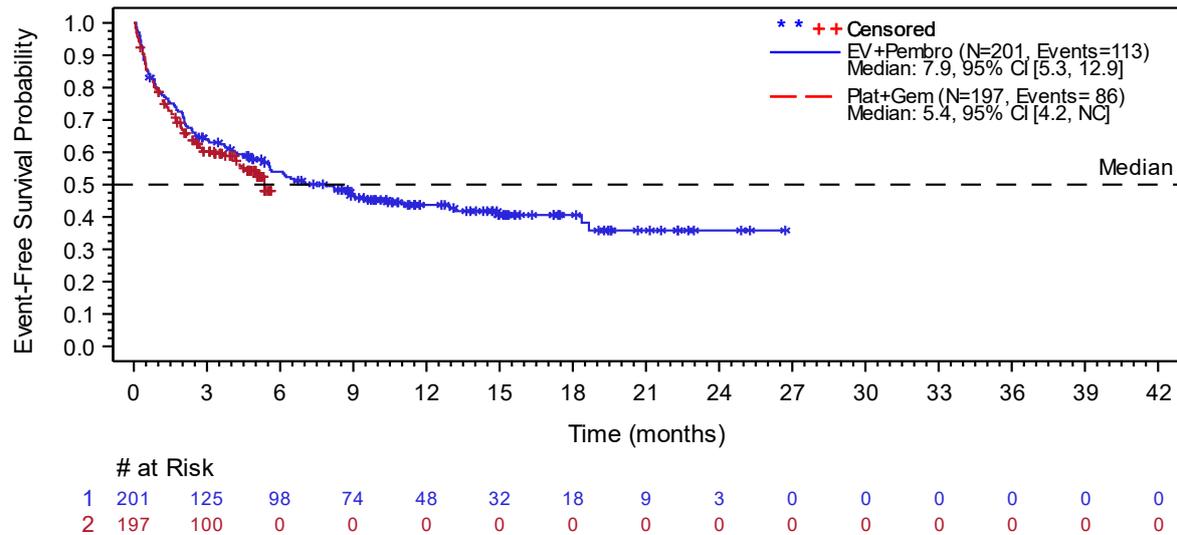


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Insgesamt traten statistisch signifikante Unterschiede in zwei SOC und vier PT auf.

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab lag in der SOC „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“ (HR [95 %-KI]: 0,069 [0,018; 0,263]; $p < 0,0001$) vor. Ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab lag in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 %-KI]: 9,562 [1,224; 74,704]; $p = 0,0083$) vor.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zu den SOC und PT finden sich im Anhang 4-G.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Als Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte.</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Sicherheit war für alle Sicherheitsendpunkte identisch und kann dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (siehe Tabelle 4-63) entnommen werden.</p> <p>Auswertung</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer Cox Proportional Hazard Regression und eines Log-Rank Tests auf Basis des mSAF1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mSAF2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Alle Auswertungen erfolgten unstratifiziert. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Neben der Auswertung der Gesamtrate wurden die Abbruchgründe aufgrund von UE nach SOC und PT vollständig deskriptiv dargestellt.</p>
<p>Quelle: (11)</p> <p>Abkürzungen: MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i>; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen 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
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	92/239 (38,5 %)	14,5 [11,3; n. b.]	58/236 (24,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,700 [0,477; 1,027] 0,0678
Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab					

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-81 dargestellt.

Insgesamt kam es unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bei 38,5 % der Patienten (92 von 239) und unter Cisplatin + Gemcitabin bei 24,6 % der Patienten (58 von 236) zu einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,700 [0,477; 1,027]; p = 0,0678).

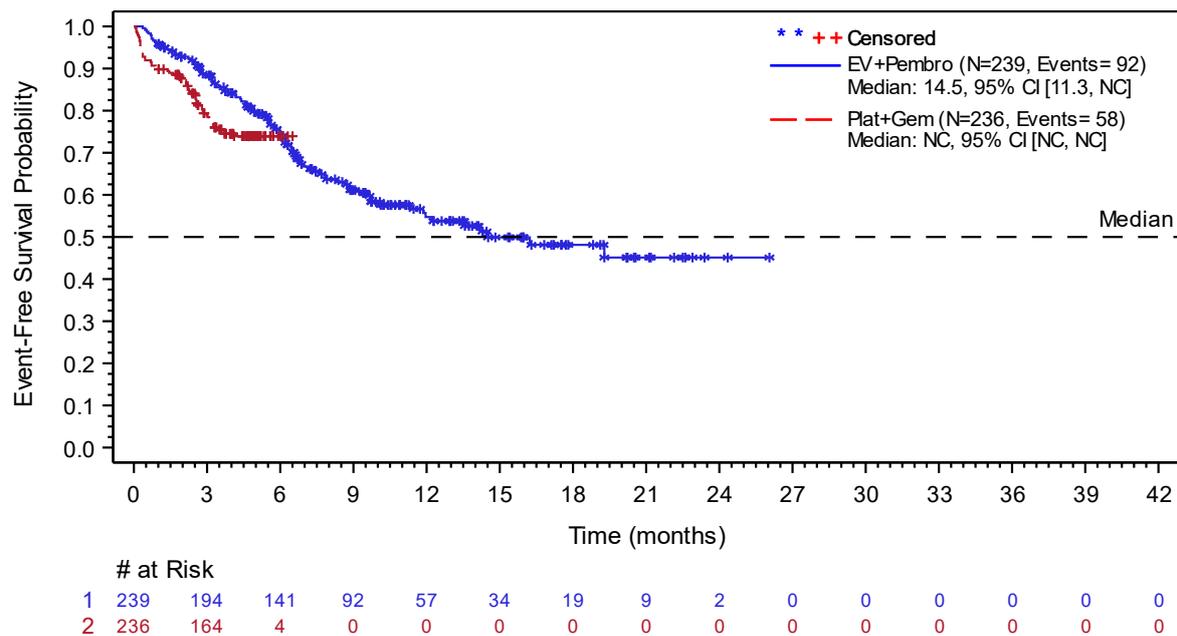


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Cis + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems	44/239 (18,4 %)	1/236 (0,4 %)	45 (9,5%)
Periphere sensorische Neuropathie	29/239 (12,1 %)	1/236 (0,4 %)	30 (6,3%)
Parästhesie	4/239 (1,7 %)	0/236 (0,0 %)	4 (0,8%)
Periphere motorische Neuropathie	3/239 (1,3 %)	0/236 (0,0 %)	3 (0,6%)
Periphere sensomotorische Neuropathie	3/239 (1,3 %)	0/236 (0,0 %)	3 (0,6%)
Hirnblutung	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Diabetisches hyperglykämisches Koma	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Cis + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Neurotoxizität	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Krampfanfall	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2/239 (0,8 %)	19/236 (8,1 %)	21 (4,4%)
Akute Nierenschädigung	1/239 (0,4 %)	10/236 (4,2 %)	11 (2,3%)
Chronische Nierenerkrankung	0/239 (0,0 %)	3/236 (1,3 %)	3 (0,6%)
Nierenversagen	0/239 (0,0 %)	2/236 (0,8 %)	2 (0,4%)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0/239 (0,0 %)	2/236 (0,8 %)	2 (0,4%)
Hämaturie	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Immunvermittelte Nephritis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Nephropathie	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17/239 (7,1 %)	0/236 (0,0 %)	17 (3,6%)
Makulopapulöser Ausschlag	4/239 (1,7 %)	0/236 (0,0 %)	4 (0,8%)
Makulöser Ausschlag	3/239 (1,3 %)	0/236 (0,0 %)	3 (0,6%)
Generalisierte exfoliative Dermatitis	2/239 (0,8 %)	0/236 (0,0 %)	2 (0,4%)
Dermatitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Bullöse Dermatitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Arzneimittelreaktion	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Rötung	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Lichenoide Keratose	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Pemphigoid	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Psoriasis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Toxische epidermale Nekrolyse	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Untersuchungen	3/239 (1,3 %)	11/236 (4,7 %)	14 (2,9%)
Kreatinin im Blut erhöht	0/239 (0,0 %)	8/236 (3,4 %)	8 (1,7%)
Aspartataminotransferase erhöht	2/239 (0,8 %)	0/236 (0,0 %)	2 (0,4%)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/239 (0,0 %)	2/236 (0,8 %)	2 (0,4%)
Alaninaminotransferase erhöht	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Renale Kreatinin-clearance vermindert	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13/239 (5,4 %)	0/236 (0,0 %)	13 (2,7%)
Pneumonitis	5/239 (2,1 %)	0/236 (0,0 %)	5 (1,1%)

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Cis + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	4/239 (1,7 %)	0/236 (0,0 %)	4 (0,8%)
Interstitielle Lungenerkrankung	2/239 (0,8 %)	0/236 (0,0 %)	2 (0,4%)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Organisierende Pneumonie	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/239 (0,4 %)	11/236 (4,7 %)	12 (2,5%)
Anämie	1/239 (0,4 %)	7/236 (3,0 %)	8 (1,7%)
Neutropenie	0/239 (0,0 %)	2/236 (0,8 %)	2 (0,4%)
Febrile Neutropenie	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Thrombozytopenie	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/239 (2,1 %)	4/236 (1,7 %)	9 (1,9%)
Diarrhö	3/239 (1,3 %)	1/236 (0,4 %)	4 (0,8%)
Übelkeit	0/239 (0,0 %)	3/236 (1,3 %)	3 (0,6%)
Colitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Chronische Pankreatitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/239 (0,8 %)	5/236 (2,1 %)	7 (1,5%)
Fatigue	1/239 (0,4 %)	5/236 (2,1 %)	6 (1,3%)
Asthenie	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Leber- und Gallenerkrankungen	7/239 (2,9 %)	0/236 (0,0 %)	7 (1,5%)
Immunvermittelte Hepatitis	2/239 (0,8 %)	0/236 (0,0 %)	2 (0,4%)
Autoimmune Hepatitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Hepatitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Lebertoxizität	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Hyperbilirubinämie	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Hypertransaminasämie	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Herzkrankungen	1/239 (0,4 %)	3/236 (1,3 %)	4 (0,8%)
Akute Rechtsherzinsuffizienz	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Vorhofflimmern	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Myokardinfarkt	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Myokarditis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2/239 (0,8 %)	2/236 (0,8 %)	4 (0,8%)

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Cis + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Infektiöser Pleuraerguss	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Neutropenische Sepsis	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Pneumonie	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Wundinfektion	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0/239 (0,0 %)	3/236 (1,3 %)	3 (0,6%)
Hypakusis	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Ototoxizität	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Tinnitus	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0/239 (0,0 %)	2/236 (0,8 %)	2 (0,4%)
Dehydration	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Hyponatriämie	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2/239 (0,8 %)	0/236 (0,0 %)	2 (0,4%)
Arthropathie	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Gichtarthritis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Endokrine Erkrankung	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	
Hypophysitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Augenerkrankungen	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Keratitis	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Burkitt-Lymphom	1/239 (0,4 %)	0/236 (0,0 %)	1 (0,2%)
Gefäßerkrankungen	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Tiefe Venenthrombose	0/239 (0,0 %)	1/236 (0,4 %)	1 (0,2%)
Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i> , bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-82 deskriptiv dargestellt.

Am häufigsten führten UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zum Therapieabbruch.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Gesamtrate	83/201 (41,3 %)	14,0 [10,3; n. b.]	35/197 (17,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,302 [0,847; 2,002] 0,2277
Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab;					

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-83 dargestellt.

Insgesamt kam es unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab bei 41,3 % der Patienten (83 von 201) und unter Carboplatin + Gemcitabin bei 17,8 % der Patienten (35 von 197) zu einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,302 [0,847; 2,002]; p = 0,2277).

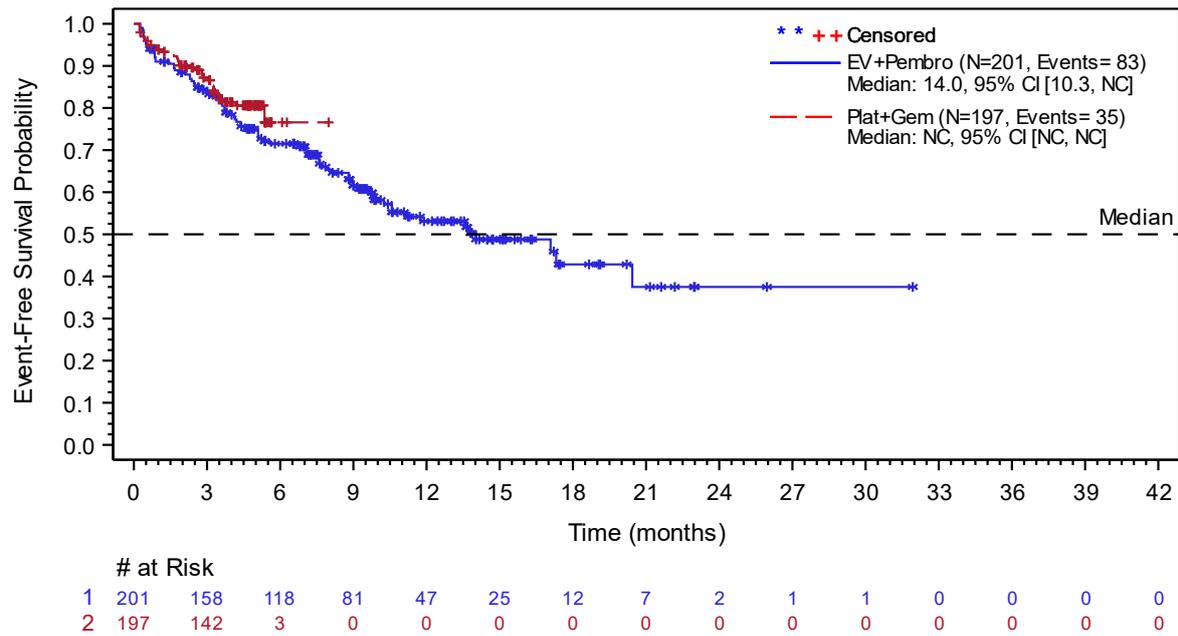


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Quelle: Siehe Anhang 4-G

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Carbo + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erkrankungen des Nervensystems	27/201 (13,4 %)	1/197 (0,5 %)	28 (7,0%)
Periphere sensorische Neuropathie	20/201 (10,0 %)	0/197 (0,0 %)	20 (5,0%)
Parästhesie	2/201 (1,0 %)	0/197 (0,0 %)	2 (0,5%)
Zerebrovaskulärer Unfall	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Dysgeusie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Hypästhesie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Erkrankung des Nervensystems	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Neuralgie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/201 (1,5 %)	18/197 (9,1 %)	21 (5,3%)
Anämie	1/201 (0,5 %)	5/197 (2,5 %)	6 (1,5%)
Thrombozytopenie	1/201 (0,5 %)	5/197 (2,5 %)	6 (1,5%)
Neutropenie	0/201 (0,0 %)	5/197 (2,5 %)	5 (1,3%)
Febrile Neutropenie	0/201 (0,0 %)	2/197 (1,0 %)	2 (0,5%)
Immunthrombozytopenie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Panzytopenie	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13/201 (6,5 %)	1/197 (0,5 %)	14 (3,5%)
Makulopapulöser Ausschlag	3/201 (1,5 %)	0/197 (0,0 %)	3 (0,8%)
Toxische epidermale Nekrolyse	2/201 (1,0 %)	0/197 (0,0 %)	2 (0,5%)
Akute generalisierte exanthematische Pustulose	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Ekzem	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Lichen planus	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Papula	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Carbo + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Pruritus	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Makulöser Ausschlag	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Morbilliformer Ausschlag	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Bläschenförmiger Ausschlag	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Hyperpigmentierung der Haut	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9/201 (4,5 %)	2/197 (1,0 %)	11 (2,8%)
Pneumonitis	4/201 (2,0 %)	0/197 (0,0 %)	4 (1,0%)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2/201 (1,0 %)	0/197 (0,0 %)	2 (0,5%)
Autoimmunerkrankung der Lunge	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Hämoptyse	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Interstitielle Lungenerkrankung	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Pulmonale Embolie	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Atemstillstand	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7/201 (3,5 %)	3/197 (1,5 %)	10 (2,5%)
Asthenie	3/201 (1,5 %)	0/197 (0,0 %)	3 (0,8%)
Fatigue	1/201 (0,5 %)	1/197 (0,5 %)	2 (0,5%)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	0/201 (0,0 %)	2/197 (1,0 %)	2 (0,5%)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Leistungsstatus verringert	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Plötzlicher Tod	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9/201 (4,5 %)	0/197 (0,0 %)	9 (2,3%)
Akute Glomerulonephritis	4/201 (2,0 %)	0/197 (0,0 %)	4 (1,0%)
Nierenversagen	2/201 (1,0 %)	0/197 (0,0 %)	2 (0,5%)

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

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Carbo + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Chronische Nierenerkrankung	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Immunvermittelte Nephritis	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Proteinurie	1/201 (0,5 %)	0/197(0,0 %)	1 (0,3%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/201 (2,5 %)	3/197 (1,5 %)	8 (2,0%)
Sepsis	1/201 (0,5 %)	1/197 (0,5 %)	2 (0,5%)
COVID-19	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Zystitis	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Peritonitis	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Pneumonie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Pneumonie Aspiration	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Septischer Schock	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Herzerkrankungen	4/201 (2,0 %)	1/197 (0,5 %)	
Akuter Myokardinfarkt	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Herzstillstand	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Herzversagen	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Kardio-respiratorischer Stillstand	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Myokarditis	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/201 (2,5 %)	0/197 (0,0 %)	5 (1,3%)
Diarrhö	2/201 (1,0 %)	0/197 (0,0 %)	
Colitis ulcerosa	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Übelkeit	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Parästhesie oral	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Untersuchungen	3/201 (1,5 %)	2/197 (1,0 %)	5 (1,3%)
Alaninaminotransferase erhöht	2/201 (1,0 %)	0/197 (0,0 %)	2 (0,5%)
Aspartataminotransferase erhöht	1/201 (0,5 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Leber- und Gallenerkrankungen	2/201 (1,0 %)	1/197 (0,5 %)	3 (0,8%)
Autoimmune Hepatitis	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)

MedDRA SOC und PT	EV + Pem	Carbo + Gem	Gesamt
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Cholangitis sklerosierend	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Hypertransaminasämie	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Gefäßerkrankungen	2/201 (1,0 %)	1/197 (0,5 %)	3 (0,8%)
Verschluss der Iliaca-Arterie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Orthostatische Hypotension	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Schock	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/201 (0,5 %)	1/197 (0,5 %)	2 (0,5%)
Appetit vermindert	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Hyponatriämie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2/201 (1,0 %)	0/197 (0,0 %)	2 (0,5%)
Arthralgie	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Muskel- und Skelettschmerzen	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Tinnitus	0/201 (0,0 %)	1/197 (0,5 %)	1 (0,3%)
Erkrankungen des Immunsystems	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Sarkoidose	1/201 (0,5 %)	0/197 (0,0 %)	1 (0,3%)
Quelle: (11)			
Datenschnitt: 08.08.2023			
Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i> , bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-84 deskriptiv dargestellt.

Auch in Teilpopulation b) führten UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ am häufigsten zu einem Therapieabbruch.

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde ausschließlich die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.6 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – RCT

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)

Studie	Operationalisierung
EV-302	<p>Definition</p> <p>Die folgenden UEBI waren im Studienbericht a priori definiert und wurden folgendermaßen operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • periphere Neuropathie (Ereignisse, die wie folgt definiert wurden: „Periphere motorische Neuropathie“, „periphere sensorische Neuropathie“ oder „andere periphere Neuropathie“) • Augenerkrankungen (Ereignisse, die wie folgt definiert wurden: „Augentrockenheit“) • Hyperglykämie (Ereignisse, die den folgenden PT zugeordnet werden konnten: „Hyperglykämie“, „Glukose im Blut anomal“, „Fluktuation des Blutzuckers“ oder „Metabolisches Syndrom“) • Hautreaktionen (Ereignisse, die wie folgt definiert wurden: „Ausschlag“, „Blasige Erkrankungen“, „Dermatitis und Ekzeme“, „Ausschläge, Eruptionen und Exantheme“, „Erytheme“ oder „Durch spezifisches Agens bedingte Dermatitis“) • Immunvermittelte und infusionsbedingte Reaktionen (Ereignisse, die der folgenden Subkategorie zugeordnet werden konnten: „Extravasationsereignisse (Injektionen, Infusionen und Implantate)“) <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Sicherheit war für alle Sicherheitsendpunkte identisch und kann dem Endpunkt UE (siehe Tabelle 4-63) entnommen werden.</p> <p>Auswertung</p> <p>Für alle UEBI erfolgte die Auswertung anhand einer Ereigniszeitanalyse unter Verwendung einer Cox Proportional Hazard Regression und eines Log-Rank Tests auf Basis des mSAF1 Analysis Set für die Teilpopulation a) und anhand des mSAF2 Analysis Sets für die Teilpopulation b). Alle Auswertungen erfolgten unstratifiziert. Für Details wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 verwiesen.</p> <p>Darüber hinaus wurden Ereigniszeitanalysen für alle schwerwiegenden UEBI sowie für nicht schwere UEBI (CTCAE Grad < 3) und schwere UEBI (CTCAE Grad ≥ 3), durchgeführt.</p>
Quelle: (11)	<p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mSAF: <i>modified Safety Analysis Set</i>; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) 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
EV-302	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Analyse	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
UEBI – periphere Neuropathie					
Gesamt	162/239 (67,8 %)	4,4 [3,5; 5,1]	43/236 (18,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,297 [2,330; 4,666] p < 0,0001
Nicht schwer	160/239 (66,9 %)	4,4 [3,5; 5,3]	43/236 (18,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,266 [2,307; 4,624] p < 0,0001
Schwer	17/239 (7,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0512
Schwerwiegend	3/239 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,1950
UEBI – Augenerkrankungen					
Gesamt	79/239 (33,1%)	n. b. [17,8; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8,237 [3,944; 17,199] p < 0,0001
Nicht schwer	79/239 (33,1%)	n. e. [17,8; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8,237 [3,944; 17,199] p < 0,0001
Schwer	0/239 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
Schwerwiegend	1/239 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3288
UEBI – Hyperglykämie					
Gesamt	53/239 (22,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/236 (3,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,722 [2,691; 12,165] p < 0,0001
Nicht schwer	46/239 (19,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/236 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,116 [2,577; 14,516] p < 0,0001
Schwer	23/239 (9,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,831 [1,714; 19,835] p = 0,0014
Schwerwiegend	6/239 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/236 (0,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,403 [0,650; 44,901] p = 0,0796
UEBI – Hautreaktionen					
Gesamt	165/239 (69,0 %)	2,0 [1,0; 3,0]	38/236 (16,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,608 [3,928; 8,006] p < 0,0001
Nicht schwer	164/239 (68,6 %)	2,0 [1,1; 3,0]	38/236 (16,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,530 [3,873; 7,897] p < 0,0001

Analyse	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Schwer	36/239 (15,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p < 0,0001
Schwerwiegend	15/239 (6,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0011
UEBI – Infusionsbedingte Reaktionen					
Gesamt	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,743 [0,171; 3,235] p = 0,6914
Nicht schwer	8/239 (3,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/236 (1,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,743 [0,171; 3,235] p = 0,6914
Schwer	0/239 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
Schwerwiegend	0/239 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/236 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
UEBI – Immunvermittelte und infusionsbedingte Reaktionen					
Gesamt	104/239 (43,5 %)	12,6 [7,2; n. b.]	10/236 (4,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8,888 [4,607; 17,145] p < 0,0001
Nicht schwer	84/239 (35,1 %)	n. e. [16,6; n. b.]	7/236 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9,285 [4,251; 20,281] p < 0,0001
Schwer	49/239 (20,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/236 (1,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11,074 [3,396; 36,108] p < 0,0001
Schwerwiegend	34/239 (14,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/236 (0,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	11,075 [2,614; 46,916] p < 0,0001
Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					

Die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-87 dargestellt.

Bei 67,8 % der Patienten (162 von 239) im Interventionsarm sowie bei 18,2 % der Patienten (43 von 236) im Kontrollarm trat mindestens eine periphere Neuropathie auf. Das entsprechende Risiko war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erhöht (HR [95 %-KI]: 3,297 [2,330; 4,666]; $p < 0,0001$). Die Nachteile lagen auch bei nicht schweren peripheren Neuropathien (HR [95 %-KI]: 3,266 [2,307; 4,624]; $p < 0,0001$) vor. Für Schwere sowie schwerwiegende Ereignisse dieses UEBI wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Augenerkrankungen traten bei 33,1 % der Patienten (79 von 239) im Interventionsarm und bei 3,4 % der Patienten (8 von 236) im Kontrollarm auf. Es lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab hinsichtlich der Gesamtrate und nicht schweren Ereignissen vor (In beiden Fällen: HR [95 %-KI]: 8,237 [3,944; 17,199]; $p < 0,0001$). Für Schwere sowie schwerwiegende Ereignisse dieses UEBI wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Unter mindestens einer Hyperglykämie litten 22,2 % der Patienten (53 von 239) im Interventionsarm und 3,4 % der Patienten (8 von 236) im Kontrollarm. Das Risiko für ein erstes Auftreten war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 5,722 [2,691; 12,165]; $p < 0,0001$). Der Behandlungsunterschied lag auch bei nicht schweren UEBI (HR [95 %-KI]: 6,116 [2,577; 14,516]; $p < 0,0001$) und schweren UEBI (HR [95 %-KI]: 5,831 [1,714; 19,835]; $p = 0,0014$) vor. Für schwerwiegende Ereignisse dieses UEBI wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Hautreaktionen betrafen 69,0 % der Patienten (165 von 239) im Interventionsarm und 16,1 % der Patienten (38 von 236) im Kontrollarm. Der Behandlungsunterschied war sowohl in der Gesamtrate (HR [95 %-KI]: 5,608 [3,928; 8,006]; $p < 0,0001$), als auch bei nicht schweren (HR [95 %-KI]: 5,530 [3,873; 7,897]; $p < 0,0001$), schweren (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p < 0,0001$) und schwerwiegenden UE (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p = 0,0011$) zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant.

Infusionsbedingte Reaktionen traten in der Teilpopulation a) bei Patienten, die für eine Chemotherapie mit Cisplatin geeignet sind, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar auf und betraf 3,3 % der Patienten (8 von 239) im Interventionsarm und 1,7 % Patienten (4 von 236) im Kontrollarm.

Immunvermittelte und infusionsbedingte Reaktionen traten bei 43,5 % der Patienten (104 von 239) im Interventionsarm und bei 4,2 % der Patienten (10 von 236) im Kontrollarm auf. Der Behandlungsunterschied war sowohl in der Gesamtrate (HR [95 %-KI]: 8,888 [4,607; 17,145]; $p < 0,0001$), als auch bei nicht schweren (HR [95 %-KI]: 9,285 [4,251; 20,281]; $p < 0,0001$), schweren (HR [95 %-KI]: 11,074 [3,396; 36,108]; $p < 0,0001$) und schwerwiegenden UE (HR [95 %-KI]: 11,404 [2,692; 48,310]; $p < 0,0001$) zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant.

In den übrigen Klassifikationen der UEBI waren die Ergebnisse zwischen beiden Behandlungen vergleichbar.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich im Anhang 4-G.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Analyse	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
UEBI - periphere Neuropathie					
Gesamt	131/201 (65,2 %)	4,5 [3,7; 5,1]	17/197 (8,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,412 [3,833; 10,726] p < 0,0001
Nicht schwer	128/201 (63,7%)	4,5 [3,7; 5,6]	17/197 (8,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,301 [3,765; 10,545] p < 0,0001
Schwer	17/201 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0407
Schwerwiegend	3/201 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,3848
UEBI - Augenerkrankungen					
Gesamt	49/201 (24,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,361 [2,028; 9,381] p < 0,0001
Nicht schwer	49/201 (24,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/197 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,361 [2,028; 9,381] p < 0,0001
Schwer	0/201 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
Schwerwiegend	0/201 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b..
UEBI - Hyperglykämie					
Gesamt	32/201 (15,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/197 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,110 [1,799; 9,389] p = 0,0003
Nicht schwer	30/201 (14,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6/197 (3,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,353 [1,794; 10,561] p = 0,0004
Schwer	15/201 (7,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	12,755 [1,669; 97,476] p = 0,0015
Schwerwiegend	3/201 (1,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = 0,0970
UEBI - Hautreaktionen					
Gesamt	139/201 (69,2 %)	1,4 [0,8; 2,6]	30/197 (15,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,566 [3,735; 8,296] p < 0,0001

Analyse	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Nicht schwer	135/201 (67,2 %)	1,6 [1,0; 3,0]	29/197 (14,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,576 [3,718; 8,364] p < 0,0001
Schwer	35/201 (17,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	27,793 [3,782; 204,28] p < 0,0001
Schwerwiegend	12/201 (6,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/197 (0,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10,537 [1,360; 81,620] p = 0,0049
UEBI – Infusionsbedingte Reaktionen					
Gesamt	5/201 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,757 [0,203; 2,825] p = 0,6761
Nicht schwer	5/201 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/197 (2,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,757 [0,203; 2,825] p = 0,6761
Schwer	0/201 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
Schwerwiegend	0/201 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0/197 (0,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.] p = n. b.
UEBI - Immunvermittelte und infusionsbedingte Reaktionen					
Gesamt	89/201 (44,3 %)	11,5 [6,9; n. b.]	11/197 (5,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,403 [3,385; 12,111] p < 0,0001
Nicht schwer	70/201 (34,8 %)	n. e. [13,1; n. b.]	10/197 (5,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,762 [2,409; 9,414] p < 0,0001
Schwer	42/201 (20,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	15,919 [3,818; 66,378] p < 0,0001
Schwerwiegend	20/201 (10,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/197 (1,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,930 [1,584; 30,312] p = 0,0028
Quelle: (11) Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basiert auf der Brookmeyer-Crowley Methode b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf unstratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test zum Niveau $\alpha = 0,05$ Abkürzungen: Carbo: Carnoplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; UEBI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					

Die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) der Studie EV-302 sind für die Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, in der Tabelle 4-88 dargestellt.

Von mindestens einer peripheren Neuropathie waren 65,2 % der Patienten (131 von 201) im Interventionsarm und 8,6 % der Patienten (17 von 197) im Kontrollarm betroffen. Das Risiko für ein erstes Auftreten war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 6,412 [3,833; 10,726]; $p < 0,0001$). Der Behandlungsunterschied lag auch bei nicht schweren (HR [95 %-KI]: 6,301 [3,765; 10,545]; $p < 0,0001$) und schweren peripheren Neuropathien (HR [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.]; $p = 0,00407$) vor. Für schwerwiegende Ereignisse dieses UEBI wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Unter Augenerkrankungen litten insgesamt 24,4 % der Patienten (49 von 201) im Interventionsarm und 4,1 % der Patienten (8 von 197) im Kontrollarm. Der Behandlungsunterschied war zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 4,361 [2,028; 9,381]; $p < 0,0001$) und zeigte sich auch bei nicht schweren Ereignissen. Für schwere sowie schwerwiegende Ereignisse dieses UEBI wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Mindestens eine Hyperglykämie lag bei 15,9 % der Patienten (32 von 201) im Interventionsarm und bei 3,6 % der Patienten (7 von 191) im Kontrollarm vor. Das Risiko für ein erstes Auftreten war statistisch signifikant zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (HR [95 %-KI]: 4,110 [1,799; 9,389]; $p = 0,0003$). Der statistisch signifikante Behandlungsnachteil zeigte sich ebenso bei nicht schweren (HR [95 %-KI]: 4,353 [1,794; 10,561]; $p = 0,0004$) als auch bei schweren Ereignissen (HR [95 %-KI]: 12,755 [1,669; 97,476]; $p = 0,0015$). Für schwerwiegende Ereignisse dieses UEBI wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Hautreaktionen betrafen 69,2 % der Patienten (139 von 201) im Interventionsarm und 15,2 % der Patienten (30 von 197) im Kontrollarm. Der Behandlungsunterschied war sowohl in der Gesamtrate (HR [95 %-KI]: 5,566 [3,735; 8,296]; $p < 0,0001$), als auch bei nicht schweren (HR [95 %-KI]: 5,576 [3,718; 8,364]; $p < 0,0001$), schweren (HR [95 %-KI]: 27,793 [3,782; 204,28]; $p < 0,0001$) und schwerwiegenden UE (HR [95 %-KI]: 10,711 [1,383; 82,965]; $p = 0,0045$) zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant.

Infusionsbedingte Reaktionen traten in der Teilpopulation b) bei Patienten, die für eine Chemotherapie mit Cisplatin nicht geeignet sind, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar auf und betraf 2,5 % der Patienten (5 von 201) im Interventionsarm und 2,5 % Patienten (5 von 197) im Kontrollarm.

Immunvermittelte und infusionsbedingte Reaktionen lagen bei 44,3 % der Patienten (89 von 201) im Interventionsarm und bei 5,6 % der Patienten (11 von 197) im Kontrollarm vor. Der Behandlungsunterschied war zuungunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 6,403 [3,385; 12,111]; $p < 0,0001$) und lag auch bei nicht schweren (HR [95 %-KI]: 4,762 [2,409; 9,414]; $p < 0,0001$), schweren (HR [95 %-KI]: 15,919

[3,818; 66,378]; $p < 0,0001$) und schwerwiegenden Ereignissen (HR [95 %-KI]: 7,103 [1,624; 31,065]; $p = 0,0024$) vor.

In den übrigen Klassifikationen der UEBI waren die Ergebnisse zwischen beiden Behandlungen vergleichbar.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich Anhang 4-G.

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wurde nur die Studie EV-302 identifiziert. Somit konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-89 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.

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

Tabelle 4-89: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermeta-stasen ^f	ECOG-PS ^g	Metasta-sen ^h	Primärer Krank-heitsort ⁱ	Nieren-funktion ^j
Mortalität										
Gesamtüberleben (OS)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben (PFS)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Ansprechen	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Schmerzen (BPI-SF)	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
Sicherheit										
Unerwünschte Ereignisse (UE)	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade < 3)	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade ≥ 3)	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	n. d.	n. d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Stratifizierungsfaktoren:

a: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)

b: Geschlecht (männlich, weiblich)

c: Region (Europa, Nord Amerika, Rest der Welt)

d: Ethnische Herkunft (weiß, nicht-weiß)

e: PD-L1-Expression (hoch: (CPS ≥ 10) niedrig: (CPS < 10))

f: Lebermetastasen (vorhanden, nicht vorhanden)

g: ECOG-PS (0, 1-2)

h: Metastaskategorie (viszerale Metastasen, nur Lymphknoten Metastasen)

i: Lokalisation des Primärtumors (oberer Trakt, unterer Trakt)

j: Nierenfunktion (normal, milde Einschränkung, moderate Einschränkung)

Abkürzungen: BPI-SF: *Brief Pain Inventory- Short Form*; CPS: Combined positive Score, Kombiniertes positiver Score; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; EORTC QLQ-C30: *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life*

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermeta- stasen ^f	ECOG-PS ^g	Metasta- sen ^h	Primärer Krank- heitsort ⁱ	Nieren- funktion ^j
<p><i>Questionnaire</i>; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale</i>; n. d. : nicht durchgeführt; OS: <i>Overall Survival</i>, Gesamtüberleben; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>; PFS: <i>Progression-free Survival</i>, Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>, Visuelle Analogskala</p>										

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

4.3.1.3.2.1.1 Interaktions-p-Wert – RCT

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-90 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in der Studie EV-302 für Teilpopulation a)

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Mortalität										
Gesamtüberleben (OS)	0,7093	0,9088	0,0373	0,8209	0,4665	0,6179	0,4444	0,7559	0,4076	0,9386
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,9312	0,2883	0,0578	0,5006	0,5523	0,2960	0,0270	0,7000	0,6564	0,7040
Ansprechen										
Gesamtansprechen	0,2876	0,6860	0,7119	0,8012	0,8363	0,0471	0,5996	0,4915	0,5367	0,2977
Komplette Remission	0,4648	0,6497	0,3871	0,4190	0,2629	0,3242	0,1571	0,2467	0,9548	0,5708
Dauer des Ansprechens	0,5532	0,1088	0,3610	0,4377	0,9075	0,9504	0,0012	0,9133	0,6260	0,3490
Krankheitskontrolle	0,6282	0,8937	0,6343	0,6121	0,8835	0,0190	0,5752	0,4774	0,6435	0,3511
Schmerzen (BPI-SF)										
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	0,5207	0,7702	0,6108	n. d.	n. d.	0,3376	n. d.	0,9146	n. d.	n. d.
Schmerzintensität	0,2244	0,7611	0,3778	n. d.	n. d.	0,7199	n. d.	0,0730	n. d.	n. d.
Beeinträchtigung durch Schmerzen	0,6192	0,4807	0,3516	n. d.	n. d.	0,4251	n. d.	0,2949	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Einführung einer neuen Opioid-Medikation zur Schmerzbehandlung	0,7149	0,1823	0,7300	n. d.	n. d.	0,9361	n. d.	0,2952	n. d.	n. d.
Schmerzprogression	0,5207	0,7671	0,5752	n. d.	n. d.	0,3243	n. d.	0,9207	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30										
Müdigkeit	0,0430	0,2471	0,3400	n. d.	n. d.	0,2452	n. d.	0,9826	n. d.	n. d.
Schmerzen	0,0819	0,6840	0,7728	n. d.	n. d.	0,9906	n. d.	0,8756	n. d.	n. d.
Übelkeit und Erbrechen	0,2705	0,6811	0,2115	n. d.	n. d.	0,0100	n. d.	0,1075	n. d.	n. d.
Kurzatmigkeit	0,4740	0,6117	0,0281	n. d.	n. d.	0,4395	n. d.	0,1968	n. d.	n. d.
Appetitverlust	0,0851	0,6412	0,1702	n. d.	n. d.	0,6407	n. d.	0,6452	n. d.	n. d.
Schlafstörungen	0,5873	0,8667	0,8718	n. d.	n. d.	0,1316	n. d.	0,5988	n. d.	n. d.
Obstipation	0,5375	0,3907	0,0243	n. d.	n. d.	0,9416	n. d.	0,2826	n. d.	n. d.
Diarrhö	0,1251	0,8994	0,2470	n. d.	n. d.	0,2610	n. d.	0,2032	n. d.	n. d.
Finanzielle Auswirkungen	0,0750	0,1725	0,4916	n. d.	n. d.	0,9516	n. d.	0,2620	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS	0,4514	0,0968	0,2521	n. d.	n. d.	0,0198	n. d.	0,8491	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Globaler Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30	0,6004	0,8012	0,3205	n. d.	n. d.	0,1884	n. d.	0,4201	n. d.	n. d.
Körperliche Funktion	0,0047	0,5386	0,7655	n. d.	n. d.	0,9395	n. d.	0,8230	n. d.	n. d.
Rollenfunktion	0,3926	0,9023	0,1324	n. d.	n. d.	0,1150	n. d.	0,7915	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Emotionale Funktion	0,3280	0,8813	0,1022	n. d.	n. d.	0,0463	n. d.	0,7943	n. d.	n. d.
Soziale Funktion	0,0268	0,3709	0,0867	n. d.	n. d.	0,9222	n. d.	0,0429	n. d.	n. d.
Kognitive Funktion	0,0758	0,5804	0,0144	n. d.	n. d.	0,9518	n. d.	0,7510	n. d.	n. d.
Sicherheit										
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,2180	0,6267	0,2237	n. d.	n. d.	0,2310	n. d.	0,1015	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,1249	0,2822	0,2822	n. d.	n. d.	0,0225	n. d.	0,1016	n. d.	n. d.
Obstipation	0,3422	0,8526	0,7286	n. d.	n. d.	0,5598	n. d.	0,5034	n. d.	n. d.
Diarrhö	0,7796	0,2129	0,8423	n. d.	n. d.	0,0409	n. d.	0,7214	n. d.	n. d.
Mundtrockenheit	0,9431	n. d.	0,9014	n. d.	n. d.	0,1534	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Übelkeit	0,0410	0,5763	0,9394	n. d.	n. d.	0,0125	n. d.	0,1290	n. d.	n. d.
Erbrechen	0,0571	0,6429	0,1940	n. d.	n. d.	0,0715	n. d.	0,8021	n. d.	n. d.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,4342	0,0980	0,5273	n. d.	n. d.	0,0666	n. d.	0,2681	n. d.	n. d.
Fatigue	0,5130	0,1235	0,3085	n. d.	n. d.	0,0840	n. d.	0,0003	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,6387	0,4896	0,0905	n. d.	n. d.	0,3996	n. d.	0,6695	n. d.	n. d.
Hypästhesie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Periphere sensorische Neuropathie	0,4414	0,9648	0,2797	n. d.	n. d.	0,9558	n. d.	0,3962	n. d.	n. d.
Parästhesie	0,2375	0,3858	0,0401	n. d.	n. d.	0,8150	n. d.	0,9439	n. d.	n. d.
Geschmacksstörung	n. d.	0,2928	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)										
Pruritus	0,6102	0,7269	0,4635	n. d.	n. d.	0,4379	n. d.	0,0902	n. d.	n. d.
Alopezie	0,3891	0,4210	0,3426	n. d.	n. d.	0,4185	n. d.	0,0692	n. d.	n. d.
Makulopapulöser Ausschlag	0,5727	0,7469	0,5982	n. d.	n. d.	0,9958	n. d.	0,3630	n. d.	n. d.
Trockene Haut	0,7037	n. d.	0,8032	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,2787	n. d.	n. d.
Makulöser Ausschlag	n. d.	0,3812	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Papulöser Ausschlag	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hyperpigmentierung der Haut	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Bullöse Dermatitis	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Ekzem	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,5067	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erythematöser Ausschlag	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,3226	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Dermatitis	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Blase	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Hautgeschwür	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Untersuchungen (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gewichtsverlust	0,3106	0,7783	0,5477	n. d.	n. d.	0,4211	n. d.	0,2578	n. d.	n. d.
Alaninamino-transferase erhöht	0,1526	0,2652	0,2960	n. d.	n. d.	0,6523	n. d.	0,5667	n. d.	n. d.
Aspartatamino-transferase erhöht	0,6017	0,8623	n. d.	n. d.	n. d.	0,6279	n. d.	0,7597	n. d.	n. d.
Kreatinin im Blut erhöht	0,2460	0,9602	0,0620	n. d.	n. d.	0,5234	n. d.	0,5222	n. d.	n. d.
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,3703	0,4580	n. d.	n. d.	n. d.	0,8391	n. d.	0,8348	n. d.	n. d.
Thrombozytenzahl erniedrigt	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Lipase erhöht	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Leukozytenzahl erniedrigt	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hyperglykämie	0,1157	0,4152	0,5252	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,5033	n. d.	n. d.
Hypomagnesämie	0,4763	n. d.	0,6498	n. d.	n. d.	0,2278	n. d.	0,2265	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,1474	0,0648	0,0385	n. d.	n. d.	0,4512	n. d.	0,05983	n. d.	n. d.
Anämie	0,4212	0,2228	0,1892	n. d.	n. d.	0,0108	n. d.	0,2920	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Neutropenie	0,0428	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,5742	n. d.	0,6923	n. d.	n. d.
Thrombozytopenie	0,0503	0,8565	0,8036	n. d.	n. d.	0,7998	n. d.	0,1245	n. d.	n. d.
Leukopenie	0,8704	0,4276	n. d.	n. d.	n. d.	0,9011	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,6574	0,6438	0,2178	n. d.	n. d.	0,256	n. d.	0,2298	n. d.	n. d.
Bindehautentzündung	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schluckauf	0,3076	n. d.	0,1169	n. d.	n. d.	0,8588	n. d.	0,3891	n. d.	n. d.
Epistaxis	0,1207	0,1341	n. d.	n. d.	n. d.	0,6261	n. d.	0,9564	n. d.	n. d.
Pulmonale Embolie	0,1848	0,4356	0,6220	n. d.	n. d.	0,7369	n. d.	0,7024	n. d.	n. d.
Pneumonie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Arthralgie	0,6952	0,9875	0,6854	n. d.	n. d.	0,2756	n. d.	0,6143	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,8020	0,9555	0,9784	n. d.	n. d.	0,8562	n. d.	0,7615	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Akute Nierenschädigung	0,1277	0,4686	0,3946	n. d.	n. d.	0,0973	n. d.	0,3694	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen (SOC)	0,8518	0,9900	0,1129	n. d.	n. d.	0,1888	n. d.	0,5163	n. d.	n. d.
Trockenes Auge	0,4825	n. d.	0,7629	n. d.	n. d.	0,9216	n. d.	0,8325	n. d.	n. d.
Tränensekretion verstärkt	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gefäß-erkrankungen (SOC)	0,8602	0,2305	0,1822	n. d.	n. d.	0,3162	n. d.	0,1610	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	0,0195	0,8053	0,3870	n. d.	n. d.	0,9643	n. d.	0,3775	n. d.	n. d.
Tinnitus	0,0894	0,2476	0,9923	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	0,3221	0,6663	n. d.	n. d.	n. d.	0,5584	n. d.	0,9474	n. d.	n. d.
Endokrine Erkrankungen (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,4298	n. d.	0,4561	n. d.	n. d.
Hypothyreose	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade < 3)	0,3470	0,5157	0,2741	n. d.	n. d.	0,2572	n. d.	0,0813	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade ≥ 3)	0,2908	0,7981	0,9382	n. d.	n. d.	0,0797	n. d.	0,4729	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Diarrhö	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,7341	0,6441	0,4491	n. d.	n. d.	0,4539	n. d.	0,6645	n. d.	n. d.
Anämie	0,9699	0,8715	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,7257	n. d.	n. d.
Neutropenie	0,1337	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,3437	n. d.	0,6616	n. d.	n. d.
Thrombozytopenie	0,4479	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,6448	0,5088	0,4183	n. d.	n. d.	0,0332	n. d.	0,9845	n. d.	n. d.
Harnwegsinfektion	0,2243	0,8471	0,2332	n. d.	n. d.	0,0259	n. d.	0,4488	n. d.	n. d.
Untersuchungen (SOC)	0,6248	0,9079	0,1872	n. d.	n. d.	0,5650	n. d.	0,9682	n. d.	n. d.
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,6613	0,7569	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,3613	n. d.	n. d.
Thrombozytenzahl erniedrigt	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Pulmonale Embolie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,8929	n. d.	0,6531	n. d.	n. d.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hyperglykämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Makulopapulöser Ausschlag	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,8600	0,5525	0,1240	n. d.	n. d.	0,1182	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Fatigue	0,7624	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,3335	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,5935	0,7319	0,4334	n. d.	n. d.	0,0116	n. d.	0,0285	n. d.	n. d.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,4102	0,6331	0,6532	n. d.	n. d.	0,4202	n. d.	0,9427	n. d.	n. d.
Harnwegsinfektion	0,3061	0,9312	n. d.	n. d.	n. d.	0,2445	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,9127	0,1213	0,6224	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,0741	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,4711	0,7177	0,7720	n. d.	n. d.	0,9466	n. d.	0,9319	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,9296	0,3428	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Anämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von	0,6068	0,4465	0,8487	n. d.	n. d.	0,4945	n. d.	0,2839	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
unerwünschten Ereignissen										
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)</i>										
Unerwünschte Ereignisse (UE)										
Hyperglykämie	0,0887	0,7831	0,9256	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,8425	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	0,2727	0,6833	0,1772	n. d.	n. d.	0,9942	n. d.	0,6890	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	0,1767	0,9869	0,1742	n. d.	n. d.	0,3155	n. d.	0,4050	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	0,5104	0,5268	0,5446	n. d.	n. d.	0,2860	n. d.	0,0303	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,0228	0,2827	0,6513	n. d.	n. d.	0,8709	n. d.	0,1284	n. d.	n. d.
Infusionsreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade < 3)										
Hyperglykämie	0,2045	0,5166	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,4027	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	0,0658	0,5194	0,1500	n. d.	n. d.	0,6809	n. d.	0,7453	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	0,1747	0,9829	0,1527	n. d.	n. d.	0,2764	n. d.	0,3772	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	0,5104	0,5268	0,5446	n. d.	n. d.	0,2860	n. d.	0,0303	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,0244	0,2550	0,6456	n. d.	n. d.	0,9147	n. d.	0,1231	n. d.	n. d.
Infusionsreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade ≥ 3)										
Hyperglykämie	0,7007	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	n. d.	0,0738	n. d.	n. d.	n. d.	0,5910	n. d.	0,5049	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)										
Hyperglykämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,3618	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Interaktionsterme basierend auf Cox Proportional Hazard Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe, und der Interaktion zwischen Subgruppen und Behandlung. Ausprägungen: a: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) b: Geschlecht (männlich, weiblich) c: Region (Europa, Nord Amerika, Rest der Welt) d: Ethnische Herkunft (weiß, nicht-weiß) e: PD-L1-Expression (hoch: (CPS ≥ 10) niedrig: (CPS < 10)) f: Lebermetastasen (vorhanden, nicht vorhanden) g: ECOG-PS (0, 1-2) h: Metastasenkategorie (viszerale Metastasen, nur Lymphknoten Metastasen) i: Lokalisation des Primärtumors (oberer Trakt, unterer Trakt) j: Nierenfunktion (normal, milde Einschränkung, moderate Einschränkung)										

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
<p>Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory- Short Form</i>; CPS: Combined positive Score, Kombiniertes positiver Score; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n. d.: nicht durchgeführt; OS: <i>Overall Survival</i>, Gesamtüberleben; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i>; PFS: <i>Progression-free Survival</i>, Progressionsfreies Überleben; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>, Visuelle Analogskala</p>										

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

Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in der Studie EV-302 für Teilpopulation b)

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Mortalität										
Gesamtüberleben (OS)	0,3309	0,9781	0,4815	0,4034	0,8051	0,8347	0,1054	0,8398	0,7372	0,7718
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,9770	0,7594	0,2360	0,1986	0,1471	0,5937	0,9460	0,8271	0,7253	0,4925
Ansprechen										
Gesamtansprechen	0,7588	0,8667	0,1896	0,0441	0,9388	0,3188	0,5792	0,7660	0,4412	0,0985
Komplette Remission	0,8800	0,1020	0,4838	0,7802	0,3526	0,6124	0,1052	0,5989	0,3010	0,6308
Dauer des Ansprechens	0,2750	0,4233	0,2488	0,3725	0,1501	0,7166	0,5407	0,9103	0,5321	0,1219
Krankheitskontrolle	0,5137	0,9835	0,0985	0,0704	0,4533	0,0536	0,3848	0,0434	0,6204	0,1604
Schmerzen (BPI-SF)										
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden	0,3911	0,5197	0,4011	n. d.	n. d.	0,5399	n. d.	0,0210	n. d.	n. d.
Schmerzintensität	0,8169	0,0471	0,7170	n. d.	n. d.	0,5147	n. d.	0,2698	n. d.	n. d.
Beeinträchtigung durch Schmerzen	0,6110	0,8875	0,7087	n. d.	n. d.	0,7485	n. d.	0,2553	n. d.	n. d.
Einführung einer neuen Opioid-Medikation zur Schmerzbehandlung	0,5888	0,0331	0,6047	n. d.	n. d.	0,8332	n. d.	0,8796	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Schmerzprogression	0,3802	0,4453	0,3963	n. d.	n. d.	0,5363	n. d.	0,0245	n. d.	n. d.
Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30										
Müdigkeit	0,7798	0,0272	0,8183	n. d.	n. d.	0,2098	n. d.	0,9100	n. d.	n. d.
Schmerzen	0,6920	0,8364	0,7672	n. d.	n. d.	0,1286	n. d.	0,0855	n. d.	n. d.
Übelkeit und Erbrechen	0,3516	0,3660	0,1095	n. d.	n. d.	0,0780	n. d.	0,1331	n. d.	n. d.
Kurzatmigkeit	0,0808	0,1031	0,4057	n. d.	n. d.	0,0102	n. d.	0,1006	n. d.	n. d.
Appetitverlust	0,6931	0,0344	0,1701	n. d.	n. d.	0,1250	n. d.	0,0605	n. d.	n. d.
Schlafstörungen	0,7237	0,0254	0,3214	n. d.	n. d.	0,2916	n. d.	0,8409	n. d.	n. d.
Obstipation	0,6211	0,9915	0,6343	n. d.	n. d.	0,0389	n. d.	0,0186	n. d.	n. d.
Diarrhö	0,1724	0,9018	0,7282	n. d.	n. d.	0,3533	n. d.	0,0139	n. d.	n. d.
Finanzielle Auswirkungen	0,9393	0,6944	0,0106	n. d.	n. d.	0,9157	n. d.	0,1768	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS	0,6448	0,2492	0,9410	n. d.	n. d.	0,0897	n. d.	0,1609	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Globaler Gesundheitsstatus anhand des EORTC QLQ-C30	0,5681	0,2625	0,8395	n. d.	n. d.	0,1852	n. d.	0,8995	n. d.	n. d.
Körperliche Funktion	0,4699	0,2842	0,5821	n. d.	n. d.	0,9881	n. d.	0,1980	n. d.	n. d.
Rollenfunktion	0,2102	0,0253	0,2776	n. d.	n. d.	0,2161	n. d.	0,5499	n. d.	n. d.
Emotionale Funktion	0,8605	0,0143	0,3291	n. d.	n. d.	0,5034	n. d.	0,2181	n. d.	n. d.
Soziale Funktion	0,7844	0,0109	0,4435	n. d.	n. d.	0,2822	n. d.	0,9432	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Kognitive Funktion	0,9279	0,1128	0,0658	n. d.	n. d.	0,9812	n. d.	0,8732	n. d.	n. d.
Sicherheit										
Unerwünschte Ereignisse (UE)	0,9719	0,0845	0,8325	n. d.	n. d.	0,8845	n. d.	0,9856	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Obstipation	0,9460	0,0514	0,6580	n. d.	n. d.	0,7715	n. d.	0,3271	n. d.	n. d.
Diarrhö	0,5850	0,2172	0,8605	n. d.	n. d.	0,2295	n. d.	0,3421	n. d.	n. d.
Abdominalschmerz	0,7553	0,4909	n. d.	n. d.	n. d.	0,1579	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Trockener Mund	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,3966	0,1043	0,2745	n. d.	n. d.	0,3141	n. d.	0,6628	n. d.	n. d.
Asthenie	0,7985	0,3143	n. d.	n. d.	n. d.	0,9308	n. d.	0,9343	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,6895	0,0938	0,9553	n. d.	n. d.	0,3572	n. d.	0,8258	n. d.	n. d.
Anämie	0,2243	0,2879	0,7083	n. d.	n. d.	0,3918	n. d.	0,1547	n. d.	n. d.
Neutropenie	0,6972	0,1835	0,3378	n. d.	n. d.	0,2985	n. d.	0,1519	n. d.	n. d.
Thrombozytopenie	0,5492	0,2750	n. d.	n. d.	n. d.	0,4655	n. d.	0,9274	n. d.	n. d.
Leukopenie	0,2516	0,6248	n. d.	n. d.	n. d.	0,5991	n. d.	0,8683	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Febrile Neutropenie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Lymphopenie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,9650	0,1835	0,7796	n. d.	n. d.	0,0320	n. d.	0,1356	n. d.	n. d.
Pruritus	0,9378	0,3332	0,4428	n. d.	n. d.	0,5723	n. d.	0,0825	n. d.	n. d.
Makulopapulöser Ausschlag	n. d.	0,3587	n. d.	n. d.	n. d.	0,2849	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Alopezie	0,6876	0,0304	0,9083	n. d.	n. d.	0,0311	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Trockene Haut	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,1081	n. d.	0,6968	n. d.	n. d.
Ekzem	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,5946	n. d.	n. d.
Papulöser Ausschlag	0,1528	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Dermatitis	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,9188	0,0006	0,4501	n. d.	n. d.	0,6567	n. d.	0,7000	n. d.	n. d.
Hyponatriämie	0,3503	0,0271	0,4091	n. d.	n. d.	0,3439	n. d.	0,4538	n. d.	n. d.
Hyperglykämie	n. d.	0,2697	0,9952	n. d.	n. d.	0,9144	n. d.	0,9871	n. d.	n. d.
Untersuchungen (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gewichtsverlust	0,4128	0,4079	0,3516	n. d.	n. d.	0,0100	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Thrombozytenzahl erniedrigt	0,7476	0,9999	0,9318	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,9548	0,8599	0,6507	n. d.	n. d.	0,4419	n. d.	0,4589	n. d.	n. d.
Anzahl der weißen Blutkörperchen verringert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,2870	0,4821	0,2535	n. d.	n. d.	0,1439	n. d.	0,8218	n. d.	n. d.
Periphere sensorische Neuropathie	0,3026	0,5071	0,4202	n. d.	n. d.	0,5397	n. d.	0,7543	n. d.	n. d.
Dysgeusie	0,6403	0,7911	0,5200	n. d.	n. d.	0,3405	n. d.	0,9558	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Pneumonitis	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen (SOC)	0,4433	0,8423	0,8115	n. d.	n. d.	0,9827	n. d.	0,6641	n. d.	n. d.
Trockenes Auge	n. d.	0,2362	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,4838	n. d.	n. d.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,6989	0,2582	0,3529	n. d.	n. d.	0,2431	n. d.	0,9790	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	0,3432	0,9894	0,9310	n. d.	n. d.	0,0616	n. d.	0,5701	n. d.	n. d.
Endokrine Erkrankung (SOC)	n. d.	0,2799	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,3250	n. d.	n. d.
Hypothyreose	n. d.	0,2015	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,6801	n. d.	n. d.
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade < 3)	0,9326	0,1225	0,9647	n. d.	n. d.	0,8607	n. d.	0,9459	n. d.	n. d.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade ≥ 3)	0,6677	0,0775	0,0571	n. d.	n. d.	0,5925	n. d.	0,9887	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,4065	0,0233	0,7810	n. d.	n. d.	0,0193	n. d.	0,1229	n. d.	n. d.
Anämie	0,8981	0,4279	0,5927	n. d.	n. d.	0,0517	n. d.	0,5976	n. d.	n. d.
Neutropenie	0,8400	0,0361	0,6658	n. d.	n. d.	0,6141	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Thrombozytopenie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,4969	n. d.	0,4314	n. d.	n. d.
Leukopenie	0,2177	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Febrile Neutropenie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0,9856	0,0222	0,2344	n. d.	n. d.	0,6803	n. d.	0,9077	n. d.	n. d.
Hyperglykämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Untersuchungen (SOC)	0,6476	0,2820	0,8282	n. d.	n. d.	0,6578	n. d.	0,0957	n. d.	n. d.
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,4467	0,6093	n. d.	n. d.	n. d.	0,5708	n. d.	0,1320	n. d.	n. d.
Thrombozytenzahl erniedrigt	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	n. d.	0,4300	n. d.	n. d.	n. d.	0,4990	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Makulopapulöser Ausschlag	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Akute Nierenverletzung	0,2271	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,5469	0,1803	0,7834	n. d.	n. d.	0,4145	n. d.	0,7434	n. d.	n. d.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,1153	0,6470	0,7256	n. d.	n. d.	0,9262	n. d.	0,2088	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Anämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Febrile Neutropenie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Akute Nierenverletzung	0,2286	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0,3680	0,2407	0,8401	n. d.	n. d.	0,5249	n. d.	0,5924	n. d.	n. d.
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)</i>										
Unerwünschte Ereignisse (UE)										
Hyperglykämie	0,9902	0,5259	0,6579	n. d.	n. d.	0,9264	n. d.	0,7253	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	n. d.	0,1661	0,2102	n. d.	n. d.	0,9384	n. d.	0,8283	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	0,1205	0,0649	0,3400	n. d.	n. d.	0,1344	n. d.	0,8339	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Augenerkrankungen	0,8525	0,8730	0,6803	n. d.	n. d.	0,5537	n. d.	0,2367	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,7842	0,3493	0,1413	n. d.	n. d.	0,7550	n. d.	0,2946	n. d.	n. d.
Infusionsreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade < 3)										
Hyperglykämie	0,9265	0,4680	0,8130	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,9289	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	n. d.	0,3692	0,0431	n. d.	n. d.	0,5859	n. d.	0,9814	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	0,1443	0,0827	0,3352	n. d.	n. d.	0,1285	n. d.	0,9044	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	0,8525	0,8730	0,6803	n. d.	n. d.	0,5537	n. d.	0,2367	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	0,7361	0,2793	0,1626	n. d.	n. d.	0,7501	n. d.	0,3358	n. d.	n. d.
Infusionsreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grade ≥ 3)										
Hyperglykämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	n. d.	0,2820	n. d.	n. d.	n. d.	0,3919	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Hautreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusionsreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)										
Hyperglykämie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusions- und immunbedingte Reaktionen	n. d.	0,3631	n. d.	n. d.	n. d.	0,2793	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Periphere Neuropathie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Augenerkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Hautreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Infusionsreaktionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Interaktionsterme basierend auf Cox Proportional Hazard Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe, und der Interaktion zwischen Subgruppen und Behandlung. Ausprägungen: a: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) b: Geschlecht (männlich, weiblich) c: Region (Europa, Nord Amerika, Rest der Welt) d: Ethnische Herkunft (weiß, nicht-weiß) e: PD-L1-Expression (hoch: (CPS ≥ 10) niedrig: (CPS < 10)) f: Lebermetastasen (vorhanden, nicht vorhanden) g: ECOG-PS (0, 1-2) h: Metastasenkategorie (viszerale Metastasen, nur Lymphknoten Metastasen) i: Lokalisation des Primärtumors (oberer Trakt, unterer Trakt) j: Nierenfunktion (normal, milde Einschränkung, moderate Einschränkung)										

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

Endpunkt	Alter ^a	Geschlecht ^b	Region ^c	Ethnische Herkunft ^d	PD-L1-Expression ^e	Lebermetastasen ^f	ECOG-PS ^g	Metastasen ^h	Primärer Krankheitsort ⁱ	Nierenfunktion ^j
Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory- Short Form</i> ; CPS: Combined positive Score, Kombiniertes positiver Score; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EQ-5D-VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben; PD-L1: <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; PFS: <i>Progression-free Survival</i> , Progressionsfreies Überleben; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UEI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> , Visuelle Analogskala										

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.

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Subgruppenmerkmal: Alter

Für das Merkmal Alter wurden mehr als 100 Subgruppeninteraktionstests durchgeführt, davon waren acht statistisch signifikant. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Alter vor.

Subgruppenmerkmal: Geschlecht

Für das Merkmal Geschlecht ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionstests. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Geschlecht vor.

Subgruppenmerkmal: Region

Für das Merkmal Region waren sechs Interaktionstests bei mehr als 100 durchgeführten Tests statistisch signifikant. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Region vor.

Subgruppenmerkmal: Ethnische Herkunft

Für das Merkmal ethnische Herkunft war kein Interaktionstest statistisch signifikant. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal ethnische Herkunft vor.

Subgruppenmerkmal: PD-L1-Expression

Für das Merkmal PD-L1-Expression war kein Interaktionstest statistisch signifikant. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal PD-L1-Expression vor.

Subgruppenmerkmal: Lebermetastasen

Für das Merkmal Lebermetastasen waren zwölf Interaktionstest statistisch signifikant. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Lebermetastasen vor.

Subgruppenmerkmal: ECOG-Status

Für das Merkmal Lebermetastasen waren zwei Interaktionstest statistisch signifikant. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal ECOG-Status vor.

Subgruppenmerkmal: Metastasen

Unter mehr als 100 durchgeführten Subgruppeninteraktionstests für das Merkmal Metastasen waren fünf Interaktionstest statistisch signifikant. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Metastasen vor.

Subgruppenmerkmal: Primärer Krankheitsort

Für das Merkmal Primärer Krankheitsort war kein Interaktionstest statistisch signifikant. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Primärer Krankheitsort vor.

Subgruppenmerkmal: Nierenfunktion

Für das Merkmal Nierenfunktion war kein Interaktionstest statistisch signifikant. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Nierenfunktion vor.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet

Subgruppenmerkmal: Alter

Für das Merkmal Alter ergab sich kein statistisch signifikanter Interaktionstest. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Alter vor.

Subgruppenmerkmal: Geschlecht

Für das Merkmal Geschlecht ergaben sich vierzehn statistisch signifikante Interaktionstests bei ca. 80 durchgeführten Tests. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Geschlecht vor.

Subgruppenmerkmal: Region

Für das Merkmal Region ergaben sich zwei statistisch signifikante Interaktionstests bei ca. 80 durchgeführten Tests. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Region vor.

Subgruppenmerkmal: Ethnische Herkunft

Für das Merkmal ethnische Herkunft ergab sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal ethnische Herkunft vor.

Subgruppenmerkmal: PD-L1-Expression

Für das Merkmal PD-L1-Expression ergab sich kein statistisch signifikanter Interaktionstest. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal PD-L1-Expression vor.

Subgruppenmerkmal: Lebermetastasen

Für das Merkmal Lebermetastasen ergaben sich sechs signifikante Effektmodifikationen bei ca. 80 durchgeführten Tests. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Lebermetastasen vor.

Subgruppenmerkmal: ECOG-Status

Für das Merkmal Lebermetastasen ergab sich kein statistisch signifikanter Interaktionstest. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal ECOG-Status vor.

Subgruppenmerkmal: Metastasen

Für das Merkmal Metastasen ergaben sich fünf statistisch signifikante Interaktionstests bei ca. 90 durchgeführten Tests. Insgesamt liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Metastasen vor.

Subgruppenmerkmal: Primärer Krankheitsort

Für das Merkmal Primärer Krankheitsort ergab sich kein statistisch signifikanter Interaktionstest. Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Primärer Krankheitsort vor.

Subgruppenmerkmal: Nierenfunktion

Für das Merkmal Nierenfunktion ergab sich kein statistisch signifikanter Interaktionstest..
Somit liegen keine systematischen Unterschiede für das Merkmal Nierenfunktion vor.

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Gesamtüberleben (OS)					
Region					
Europa	31/98 (31,6 %)	n. e. [20,7; n. b.]	55/102 (53,9 %)	13,9 [11,4; 18,4]	0,428 [0,270; 0,679] p = 0,0002
Nordamerika	22/57 (38,6 %)	25,6 [21,2; n. b.]	21/51 (41,2 %)	27,5 [18,4; n. b.]	0,949 [0,506; 1,780] p = 0,8698
Restliche Welt	16/85 (18,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	34/89 (38,2 %)	19,3 [15,3; n. b.]	0,398 [0,218; 0,727] p = 0,0019
Interaktions-p-Wert					0,0373
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Die Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Covariate verwendet. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben, Pem: Pembrolizumab					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Für die Teilpopulation b) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)“ keine signifikanten Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT***Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind***

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
ECOG-Status					
0	50/136 (36,8 %)	n. e. [16,4; n. b.]	83/128 (64,8 %)	7,6 [6,4; 8,5]	0,342 [0,238; 0,493] p < 0,0001
1-2	65/104 (62,5 %)	8,3 [6,3; 12,3]	74/113 (65,5 %)	6,2 [5,1; 7,4]	0,646 [0,459; 0,910] p = 0,0119
Interaktions-p-Wert					0,0270
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Die Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Covariate verwendet. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PFS: <i>Progression-free Survival</i> , Progressionsfreies Überleben					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Für die Teilpopulation b) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ keine signifikanten Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalysen Endpunkt Ansprechen – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Gesamtansprechen					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	29/48 (60,4 %)	2,3 [2,1; 4,0]	28/48 (58,3 %)	2,3 [2,1; n. b.]	1,006 [0,595; 1,700] p = 0,9613
Nein	140/192 (72,9 %)	2,1 [2,1; 2,2]	97/194 (50,0 %)	4,2 [2,3; n. b.]	1,934 [1,491; 2,509] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0471
Dauer des Ansprechens					
<i>ECOG-PS</i>					
0	22/136 (16,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	45/128 (35,2 %)	8,3 [6,0; 10,9]	0,189 [0,110; 0,324] p < 0,0001
1-2	33/104 (31,7 %)	10,6 [8,3; n. b.]	25/113 (22,1 %)	8,3 [5,1; 17,4]	0,714 [0,418; 1,219] p = 0,2126
Interaktions-p-Wert					0,0012
Krankheitskontrolle					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	35/48 (72,9 %)	2,2 [2,1; 2,3]	40/48 (83,3 %)	2,1 [2,0; 2,1]	0,728 [0,459; 1,154] p = 0,1910
Nein	172/192 (89,6 %)	2,1 [2,1; 2,1]	159/194 (82,0 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,374 [1,106; 1,707] p = 0,0048
Interaktions-p-Wert					0,0190

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
<p>Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Die Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Covariate verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht, Pem: Pembrolizumab</p>					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Gesamtansprechen					
Ethnische Herkunft					
Weiß	86/142 (60,6 %)	2,2 [2,2; 3,9]	53/141 (37,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,933 [1,370; 2,726] p = 0,0001
Nicht-weiß	41/60 (68,3 %)	2,1 [2,0; 2,2]	18/61 (29,5 %)	n. e. [8,3; n. b.]	4,168 [2,315; 7,505] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0441
Krankheitskontrolle					
Metastasen					
Viszerale Metastasen	121/148 (81,8 %)	2,1 [2,1; 2,1]	105/157 (66,9 %)	2,1 [2,1; 2,2]	1,547 [1,188; 2,015] p = 0,0011
Nur Lymphknoten	40/43 (93,0 %)	2,1 [2,1; 2,2]	34/37 (91,9 %)	2,1 [2,1; 2,2]	0,915 [0,576; 1,453] p = 0,7324
Interaktions-p-Wert					0,0434
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Die Stratifizierungsfaktoren PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Covariate verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren. Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.1.5 Subgruppenanalysen Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) – RCT***Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind***

Für die Teilpopulation a) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Schmerzen (BPI-SF)“ keine signifikanten Interaktionsterme.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerzen (BPI-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden					
<i>Metastasen</i>					
Viszerale Metastasen	67/148 (45,3 %)	2,7 [1,1; 4,5]	79/157 (50,3 %)	1,7 [0,8; 2,5]	0,915 [0,621; 1,349] p = 0,6220
Nur Lymphknoten	16/43 (37,2 %)	n. e. [1,5; n. b.]	22/37 (59,5 %)	0,5 [0,2; 2,4]	0,324 [0,144; 0,731] p = 0,0057
Interaktions-p-Wert					0,0210
Schmerzintensität					
<i>Geschlecht</i>					
Männlich	39/146 (26,7 %)	20,4 [17,6; n. b.]	64/151 (42,4 %)	5,9 [2,0; 8,0]	0,419 [0,264; 0,665] p = 0,0002
Weiblich	18/56 (32,1 %)	n. e. [2,7; n. b.]	14/51 (27,5 %)	20,4 [3,9; 20,4]	1,326 [0,614; 2,860] p = 0,4605
Interaktions-p-Wert					0,0471
Einführung einer neuen Opioid-Medikation zur Schmerzbehandlung					
<i>Geschlecht</i>					
Männlich	10/146 (6,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/151 (4,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,155 [0,419; 3,186] p = 0,7806
Weiblich	2/56 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/51 (13,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,084 [0,009; 0,771] p = 0,0094
Interaktions-p-Wert					0,0331

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Schmerzprogression					
Metastasen					
Viszerale Metastasen	67/148 (45,3 %)	2,7 [1,1; 4,5]	79/157 (50,3 %)	1,3 [0,6; 2,4]	0,881 [0,595; 1,302] p = 0,4952
Nur Lymphknoten	16/43 (37,2 %)	n. e. [1,5; n. b.]	22/37 (59,5 %)	0,5 [0,2; 2,4]	0,324 [0,144; 0,731] p = 0,0057
Interaktions-p-Wert					0,0245
<p>Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alter, Geschlecht, Region, PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF: <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>; Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab</p>					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.1.6 Subgruppenanalysen Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Fatigue					
<i>Alter</i>					
< 65 Jahre	71/105 (67,6 %)	0,6 [0,4; 1,6]	71/106 (67,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	0,560 [0,383; 0,818] p = 0,0028
≥ 65 Jahre	98/135 (72,6 %)	0,4 [0,4; 0,5]	86/136 (63,2 %)	0,4 [0,4; 0,6]	1,023 [0,744; 1,405] p = 0,7999
Interaktions-p-Wert					0,0430
Übelkeit und Erbrechen					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	27/48 (56,3 %)	1,1 [0,4; 3,2]	20/48 (41,7 %)	1,1 [0,4; n. b.]	0,892 [0,452; 1,759] p = 0,7156
Nein	104/192 (54,2 %)	3,1 [1,3; 5,9]	122/194 (62,9 %)	0,4 [0,3; 0,6]	0,505 [0,380; 0,673] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0100
Kurzatmigkeit					
<i>Region</i>					
Europa	49/98 (50,0 %)	3,8 [2,0; 8,6]	45/102 (44,1 %)	1,5 [0,9; 2,0]	0,686 [0,432; 1,089] p = 0,1126
Nordamerika	28/57 (49,1 %)	1,8 [0,7; n. b.]	21/51 (41,2 %)	3,9 [1,8; 17,6]	1,357 [0,732; 2,515] p = 0,3237
Rest	57/85 (67,1 %)	1,7 [0,7; 4,6]	42/89 (47,2 %)	2,8 [1,4; 11,4]	1,261 [0,830; 1,916] p = 0,2657
Interaktions-p-Wert					0,0281

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Obstipation					
Region					
Europa	45/98 (45,9 %)	5,9 [1,5; 10,1]	57/102 (55,9 %)	0,6 [0,2; 1,1]	0,397 [0,255; 0,618] p < 0,0001
Nordamerika	26/57 (45,6 %)	1,1 [0,6; n. b.]	29/51 (56,9 %)	0,6 [0,2; 2,2]	0,733 [0,417; 1,291] p = 0,2753
Restliche Welt	54/85 (63,5 %)	1,8 [1,3; 4,5]	47/89 (52,8 %)	0,9 [0,4; 3,2]	0,769 [0,506; 1,169] p = 0,2207
Interaktions-p-Wert					0,0243
<p>Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alter, Geschlecht, Region, PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; Pem: Pembrolizumab</p>					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Fatigue					
Geschlecht					
Männlich	100/146 (68,5 %)	0,5 [0,4; 0,7]	96/151 (63,6 %)	0,4 [0,4; 0,6]	0,979 [0,721; 1,330] p = 0,8984
Weiblich	30/56 (53,6 %)	0,7 [0,4; 2,2]	33/51 (68,6 %)	0,4 [0,2; 0,6]	0,205 [0,087; 0,480] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0272
Kurzatmigkeit					
Lebermetastasen					
Ja	29/50 (58,0 %)	0,9 [0,5; 1,8]	23/50 (46,0 %)	1,8 [0,9; n.b.]	1,750 [0,870; 3,523] p = 0,1129
Nein	72/152 (47,4 %)	2,3 [1,5; 6,6]	81/152 (53,3 %)	1,3 [0,9; 2,7]	0,716 [0,503; 1,019] p = 0,0653
Interaktions-p-Wert					0,0102
Appetitverlust					
Geschlecht					
Männlich	86/146 (58,9 %)	0,9 [0,6; 1,3]	79/151 (52,3 %)	1,4 [0,7; 2,2]	1,142 [0,805; 1,621] p = 0,4018
Weiblich	30/56 (53,6 %)	1,1 [0,6; 2,4]	31/51 (60,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,501 [0,264; 0,949] p = 0,0325
Interaktions-p-Wert					0,0344

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

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Schlafstörungen					
<i>Geschlecht</i>					
Männlich	79/146 (54,1 %)	1,3 [0,9; 1,8]	66/151 (43,7 %)	1,8 [1,1; 4,6]	0,990 [0,688; 1,426] p = 0,9925
Weiblich	22/56 (39,9 %)	2,2 [1,1; 10,7]	26/51 (51,0 %)	0,8 [0,2; 1,3]	0,649 [0,328; 1,284] p = 0,1992
Interaktions-p-Wert					0,0254
Obstipation					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	23/50 (46,0 %)	1,5 [0,4; 3,1]	20/50 (40,0 %)	2,0 [0,4; 7,3]	0,855 [0,405; 1,803] p = 0,7044
Nein	71/152 (46,7 %)	2,3 [1,5; 5,2]	92/152 (60,5 %)	0,4 [0,4; 0,6]	0,432 [0,303; 0,616] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0389
<i>Metastasen</i>					
Viszerale Metastasen	71/148 (48,0 %)	2,0 [0,9; 3,1]	79/157 (50,3 %)	0,6 [0,4; 1,7]	0,589 [0,400; 0,867] p = 0,0083
Nur Lymphknoten	20/43 (46,5 %)	2,1 [0,6; n. b.]	25/37 (67,6 %)	0,3 [0,2; 0,5]	0,329 [0,139; 0,779] p = 0,0076
Interaktions-p-Wert					0,0186
Finanzielle Auswirkungen					
<i>Region</i>					
Europa	25/74 (33,8)	12,1 [1,8; n. b.]	20/95 (21,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,404 [1,263; 4,577] p = 0,0061
Nordamerika	9/46 (19,6 %)	n. e. [3,8; n. b.]	10/34 (29,9 %)	7,3 [1,6; n. b.]	0,292 [0,082; 1,036] p = 0,0471
Restliche Welt	42/82 (51,2)	3,2 [1,7; 12,8]	42/73 (57,5)	2,0 [0,9; 2,7]	0,662 [0,410; 1,069] p = 0,0938
Interaktions-p-Wert					0,0106

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

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Diarrhö					
Metastasen					
Viszerale Metastasen	78/148 (52,7 %)	2,3 [1,1; 3,9]	55/157 (35,0 %)	5,2 [2,7; n. b.]	1,416 [0,953; 2,102] p = 0,0794
Nur Lymphknoten	16/43 (37,2 %)	3,1 [0,7; n. b.]	18/37 (48,6 %)	1,1 [0,5; n. b.]	0,623 [0,263; 1,474] p = 0,3010
Interaktions-p-Wert					0,0139
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alter, Geschlecht, Region, PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren. Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.1.7 Subgruppenanalysen Endpunkt EQ-5D VAS – RCT***Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind***

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
EQ-5D VAS					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	29/48 (60,4 %)	0,5 [0,4; 2,0]	17/48 (35,4 %)	5,9 [1,8; n. b.]	2,026 [1,001; 4,101] p = 0,0461
Nein	109/192 (56,8 %)	2,8 [2,0; 6,6]	94/194 (48,5 %)	1,8 [1,3; 2,7]	0,892 [0,665; 1,195] p = 0,4283
Interaktions-p-Wert					0,0198
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alter, Geschlecht, Region, PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale Visual Analogue Scale</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; Pem: Pembrolizumab; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i> , Visuelle Analogskala					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Für die Teilpopulation b) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „EQ-5D VAS“ keine signifikanten Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1.8 Subgruppenanalysen Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Körperliche Funktion					
<i>Alter</i>					
< 65 Jahren	61/105 (58,1 %)	1,8 [0,9; 7,3]	61/106 (57,5 %)	0,6 [0,4; 1,2]	0,590 [0,396; 0,880] p = 0,0094
>= 65 Jahren	103/135 (76,3 %)	0,6 [0,5; 1,1]	76/136 (55,9 %)	1,1 [0,7; 1,5]	1,210 [0,877; 1,669] p = 0,2576
Interaktions-p-Wert					0,0047
Emotionale Funktion					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	24/48 (50,0 %)	1,7 [0,9; 8,0]	13/48 (27,1 %)	n. e. [1,8; n. b.]	2,867 [1,265; 6,496] p = 0,0099
Nein	96/192 (50,0 %)	3,9 [2,3; 10,7]	82/194 (42,3 %)	3,3 [1,5; 7,3]	0,843 [0,615; 1,155] p = 0,2939
Interaktions-p-Wert					0,0463
Soziale Funktion					
<i>Alter</i>					
< 65 Jahre	66/105 (62,9 %)	2,0 [0,7; 3,9]	57/106 (53,8 %)	0,6 [0,4; 1,3]	0,848 [0,573; 1,255] p = 0,4362
≥ 65 Jahre	95/135 (70,4 %)	0,6 [0,4; 0,7]	72/136 (52,9 %)	0,9 [0,6; 1,1]	1,465 [1,050; 2,044] p = 0,0215
Interaktions-p-Wert					0,0268

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Metastasen					
Viszerale Metastasen	112/170 (65,9 %)	0,7 [0,4; 1,1]	78/161 (48,8 %)	1,1 [0,5; 1,8]	1,406 [1,011; 1,956] p = 0,0344
Nur Lymphknoten	42/60 (70,0 %)	0,9 [0,4; 1,3]	42/67 (62,7 %)	0,6 [0,4; 0,9]	0,931 [0,557; 1,556] p = 0,7383
Interaktions-p-Wert					0,0429
Kognitive Funktion					
Region					
Europa	54/98 (55,1 %)	1,9 [0,7; 5,2]	51/102 (50,0 %)	0,7 [0,4; 1,8]	0,696 [0,456; 1,062] p = 0,0993
Nordamerika	31/57 (54,4 %)	2,6 [1,1; 8,0]	33/51 (64,7 %)	0,7 [0,4; 1,1]	0,501 [0,283; 0,886] p = 0,0172
Restliche Welt	58/85 (68,2 %)	1,1 [0,4; 2,0]	46/89 (51,7 %)	2,3 [0,8; 5,9]	1,378 [0,909; 2,090] p = 0,1344
Interaktions-p-Wert					0,0144
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alter, Geschlecht, Region, PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten in der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Rollenfunktion anhand des EORTC QLQ-C30					
Geschlecht					
Männlich	91/146 (62,3 %)	0,7 [0,4; 1,1]	99/151 (65,6 %)	0,5 [0,4; 0,9]	0,849 [0,605; 1,191] p = 0,3601
Weiblich	34/56 (60,7 %)	0,7 [0,4; 1,1]	37/51 (72,5 %)	0,2 [0,2; 0,4]	0,522 [0,282; 0,966] p = 0,0306
Interaktions-p-Wert					0,0253
Emotionale Funktion					
Geschlecht					
Männlich	70/146 (47,9 %)	3,2 [1,7; 9,4]	67/151 (44,4 %)	2,7 [1,3; 5,9]	0,886 [0,603; 1,300] p = 0,5494
Weiblich	20/56 (35,7 %)	10,7 [1,8; n. b.]	27/51 (52,9 %)	0,9 [0,4; 1,1]	0,364 [0,167; 0,793] p = 0,0096
Interaktions-p-Wert					0,0143
Soziale Funktion					
Geschlecht					
Männlich	88/146 (60,3 %)	0,9 [0,5; 1,7]	77/151 (51,0 %)	1,3 [0,6; 2,3]	1,280 [0,907; 1,805] p = 0,1508
Weiblich	30/56 (53,6 %)	0,7 [0,4; 1,3]	34/51 (66,7 %)	0,4 [0,2; 0,6]	0,552 [0,289; 1,054] p = 0,0606
Interaktions-p-Wert					0,0109

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Basierend auf der Brookmeyer Crowley Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Alter, Geschlecht, Region, PD-L1 Expression und Lebermetastasen wurden als Stratifizierungsfaktoren verwendet. Falls die Subgruppe ein Stratifikationsfaktor ist, kontrollieren die stratifizierten Modelle nur für die übrigen Stratifikationsfaktoren. Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; Pem: Pembrolizumab					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.1.9 Subgruppenanalysen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Lebermetastasen					
Ja	39/47 (83,0 %)	0,7 [0,3; 1,2]	34/47 (72,3 %)	0,8 [0,3; 2,3]	1,107 [0,694; 1,765] p = 0,6565
Nein	140/192 (72,9 %)	1,3 [0,8; 2,7]	150/189 (79,4 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,565 [0,444; 0,720] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0225

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
PT: Diarrhö					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	18/47 (38,3 %)	n. e. [6,0; n. b.]	3/47 (6,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5,606 [1,617; 19,434] p = 0,0022
Nein	71/192 (37,0 %)	n. e. [20,0; n. b.]	37/189 (19,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,601 [1,061; 2,415] p = 0,0234
Interaktions-p-Wert					0,0409
PT: Übelkeit					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	16/47 (34,0 %)	22,1 [7,5; n. b.]	18/47 (38,3 %)	n. e. [2,9; n. b.]	0,708 [0,348; 1,441] p = 0,3366
Nein	45/192 (23,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	102/189 (54,0 %)	2,4 [1,4; n. b.]	0,301 [0,209; 0,433] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0125
<i>Alter</i>					
< 65 Jahre	23/105 (21,9 %)	n. e. [22,1; n. b.]	61/102 (59,8 %)	2,3 [0,8; 3,8]	0,244 [0,147; 0,405] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	38/135 (28,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	59/134 (44,0 %)	n. e. [2,1; n. b.]	0,479 [0,313; 0,733] p = 0,0005
Interaktions-p-Wert					0,0410
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT: Fatigue					
<i>Metastasen</i>					
Viszerale Metastasen	66/169 (39,1 %)	19,3 [13,1; n. b.]	64/157 (40,8 %)	n. e. [4,2; n. b.]	0,676 [0,467; 0,978] p = 0,0365
Nur Lymphknoten	8/60 (13,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	32/65 (49,2 %)	3,4 [1,0; n. b.]	0,175 [0,077; 0,398] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0003

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

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
PT: Parästhesie					
<i>Region</i>					
Europa	15/97 (15,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/102 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,423 [1,440, 28,655] p = 0,0051
Nordamerika	8/57 (14,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1/51 (2,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,015 [0,463, 34,845] p = 0,1735
Restliche Welt	1/85 (1,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3/84 (3,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,000 [0,000, n. b.] p = 0,0740
Interaktions-p-Wert					0,0401
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
<i>Region</i>					
Europa	36/97 (37,1 %)	15,6 [11,8; n. b.]	77/101 (76,2 %)	1,2 [0,8; 1,9]	0,210 [0,134; 0,329] p < 0,0001
Nordamerika	4/57 (7,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	31/51 (60,8 %)	2,3 [0,8; n. b.]	0,057 [0,017; 0,187] p < 0,0001
Restliche Welt	29/85 (34,1 %)	n. e. [12,0; n. b.]	62/84 (73,8 %)	1,1 [0,5; 1,4]	0,229 [0,143; 0,368] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0385
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Anämie					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	13/47 (27,7 %)	n. e. [15,6; n. b.]	23/47 (48,9 %)	4,2 [2,1; n. b.]	0,372 [0,178; 0,778] p = 0,0063
Nein	28/192 (14,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	109/189 (57,7 %)	2,8 [2,2; 3,5]	0,136 [0,086; 0,216] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0108

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

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
PT: Neutropenie					
<i>Alter</i>					
< 65 Jahre	4/105 (3,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	37/102 (36,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,063 [0,019; 0,204] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	17/134 (12,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	49/134 (36,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,253 [0,143; 0,447] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0428
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
<i>Alter</i>					
< 65 Jahre	5/105 (4,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	20/102 (19,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,086 [0,020; 0,370] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	12/134 (9,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/134 (9,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,301 [0,102; 0,891] p = 0,0220
Interaktions-p-Wert					0,0195
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i> , bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b), Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Lebermetastasen					
Ja	38/50 (76,0 %)	0,8 [0,5; 1,7]	18/49 (36,7 %)	n. e. [2,5; n. b.]	2,866 [1,619; 5,072] p = 0,0002
Nein	124/152 (82,1 %)	0,5 [0,4; 0,7]	33/148 (22,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,040 [4,094; 8,912] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0320
PT: Alopezie					
Lebermetastasen					
Ja	9/50 (18,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/49 (10,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,430 [0,454; 4,507] p = 0,5442
Nein	52/151 (34,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/148 (4,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7,481 [3,385; 16,533] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0311
Geschlecht					
Männlich	38/145 (26,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/148 (2,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	9,393 [3,324; 26,542] p < 0,0001
Weiblich	23/56 (41,1 %)	n. e. [2,5; n. b.]	8/49 (16,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,448 [1,092; 5,489] p = 0,0243
Interaktions-p-Wert					0,0304
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Geschlecht					
Männlich	93/145 (64,1 %)	1,9 [1,2; 2,8]	57/148 (38,5 %)	n. e. [4,6; n. b.]	1,906 [1,366; 2,660] p = 0,0001
Weiblich	29/56 (51,8 %)	2,4 [1,1; n. b.]	29/49 (59,2 %)	1,2 [0,4; n. b.]	0,685 [0,408; 1,149] p = 0,1487
Interaktions-p-Wert					0,0006

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
PT: Hyponatriämie					
Geschlecht					
Männlich	25/145 (17,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	7/148 (4,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	3,378 [1,447; 7,886] p = 0,0028
Weiblich	3/56 (5,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4/49 (8,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,508 [0,110; 2,343] p = 0,3789
Interaktions-p-Wert					0,0271
SOC: Untersuchungen					
PT: Gewichtsverlust					
Lebermetastasen					
Ja	18/50 (36,0 %)	n. e. [3,0; n. b.]	9/49 (18,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,830 [0,817; 4,102] p = 0,1362
Nein	54/151 (35,8 %)	18,7 [10,6; n. b.]	6/148 (4,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	6,555 [2,775; 15,486] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0100
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i> , bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.1.10 Subgruppenanalysen Endpunkt Nicht schwere unerwünschte Ereignisse – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Für die Teilpopulation a) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ keine signifikanten Interaktionsterme.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Für die Teilpopulation b) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Nicht schwere unerwünschte Ereignisse“ keine signifikanten Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1.11 Subgruppenanalysen Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse – RCT***Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind***

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	9/47 (19,1%)	n. e. [n. b.; n. b.]	5/47 (10,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,285 [0,408; 4,054] p = 0,6675
Nein	19/192 (9,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	34/189 (18,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,408 [0,225; 0,742] p = 0,0024
Interaktions-p-Wert					0,0332
PT: Harnwegsinfektion					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	4/47 (8,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2/47 (4,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,709 [0,307; 9,525] p = 0,5363
Nein	4/192 (2,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	17/189 (9,0 %)	6,1 [6,1; n. b.]	0,161 [0,048; 0,537] p = 0,0008
Interaktions-p-Wert					0,0259
Quelle: Siehe Anhang 4-G					
Datenschnitt: 08.08.2023					
a: Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode					
b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung.					
Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i> , bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschte Ereignisse					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Lebermetastasen					
Ja	17/50 (34,0 %)	n. e. [5,5; n. b.]	32/49 (65,3 %)	1,3 [0,6; 2,1]	0,265 [0,140; 0,502] p < 0,0001
Nein	26/151 (17,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	103/148 (69,6 %)	1,3 [1,0; 1,8]	0,101 [0,062; 0,166] p < 0,0001
Interaktionsterm					0,0193
Geschlecht					
Männlich	34/145 (23,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	96/148 (64,9 %)	1,6 [1,2; 2,1]	0,180 [0,117; 0,277] p < 0,0001
Weiblich	9/56 (16,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	39/49 (79,6 %)	0,9 [0,7; 1,2]	0,056 [0,023; 0,137] p = 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0233
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
PT: Neutropenie					
Geschlecht					
Männlich	13/145 (9,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	53/148 (35,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,146 [0,074; 0,290] p < 0,0001
Weiblich	1/56 (1,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	25/49 (51,0 %)	2,1 [1,0; n. b.]	0,023 [0,003; 0,168] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0361

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Geschlecht					
Männlich	37/145 (25,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	13/148 (8,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,465 [1,286; 4,727] p = 0,0050
Weiblich	8/56 (14,3 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	8/49 (51,0 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,810 [0,304; 2,160] p = 0,6734
Interaktions-p-Wert					0,0222
<p>Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung.</p> <p>Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; PT: <i>Preferred Term</i>, bevorzugte Bezeichnung; SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse) nach MedDRA; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.1.12 Subgruppenanalysen Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
<i>Lebermetastasen</i>					
Ja	27/47 (57,4 %)	5,8 [1,3; n. b.]	12/47 (25,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,906 [0,942; 3854] p = 0,0672
Nein	80/192 (41,7 %)	n. e. [11,4; n. b.]	71/189 (37,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,744 [0,527; 1,049] p = 0,0904
Interaktions-p-Wert					0,0116
<i>Metastasen</i>					
Viszerale Metastasen	85/169 (50,3 %)	10,0 [6,9; n. b.]	51/157 (32,5 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,062 [0,733; 1,540] p = 0,7495
Nur Lymphknoten	19/60 (31,7 %)	n. e. [18,0; n. b.]	26/65 (40,0 %)	n. e. [3,9; n. b.]	0,668 [0,365; 1,221] p = 0,1872
Interaktions-p-Wert					0,0285
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der Analyse; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Für die Teilpopulation b) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ keine signifikanten Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1.13 Subgruppenanalysen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – RCT

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen den für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –
Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
UEBI: Augenerkrankungen					
<i>Alle unerwünschten Ereignisse – Metastasen</i>					
Viszerale Metastasen	59/169 (34,9 %)	n. e. [12,6; n. b.]	3/157 (1,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	15,645 [4,869; 50,271] p < 0,0001
Nur Lymphknoten	17/60 (28,3 %)	n. e. [17,8; n. b.]	5/65 (7,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,989 [1,065; 8,384] p = 0,0289
Interaktions-p-Wert					0,0303
<i>Nicht schwere unerwünschte Ereignisse – Metastasen</i>					
Viszerale Metastasen	59/169 (34,9 %)	n. e. [12,6; n. b.]	3/157 (1,9 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	15,645 [4,869; 50,271] p < 0,0001
Nur Lymphknoten	17/60 (28,3 %)	n. e. [17,8; n. b.]	5/65 (7,7 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,989 [1,065; 8,384] p = 0,0289
Interaktions-p-Wert					0,0303
UEBI: Hautreaktionen					
<i>Alle unerwünschten Ereignisse – Alter</i>					
< 65 Jahre	72/105 (68,6 %)	2,6 [1,4; 4,5]	8/102 (7,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	10,807 [5,177; 22,563] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	93/134 (69,4 %)	1,2 [0,5; 2,3]	30/134 (22,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	4,265 [2,816; 6,460] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					0,0228
Quelle: Siehe Anhang 4-G Datenschnitt: 08.08.2023 a: Geschätzt nach der Kaplan-Meier-Methode b: Hazard Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert basierend auf unstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression mit Termen für Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Subgruppe und Behandlung. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl an Patienten der					

Endpunkt Studie EV-302	EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI] ^a	HR [95 %-KI] ^b p-Wert
Analyse; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Für die Teilpopulation b) ergaben sich für die Subgruppenanalysen des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ keine signifikanten Interaktionsterme.

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).

Studie EV-302

Studienbericht / Analysepläne

1. Astellas. Clinical Study Report - 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. (11)
2. Astellas. Clinical Study Protocol - 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. (12)
3. Astellas. Statistical Analysis Plan - 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. (10)

Registereinträge

4. Astellas. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. 2020. [Letzte Aktualisierung: 26.07.2024. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02079243/full>. (33)
5. Seattle Genetics Inc. 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. 2020. [Letzte Aktualisierung: August 2020. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15. (34)
6. Seagen Inc. 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. 2020. [Letzte Aktualisierung: Juli 2020. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15. (35)
7. Astellas. 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. 2020. [Letzte Aktualisierung: 26.07.2024. Abgerufen am: 28.07.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223856>. (36)

8. Beijing Cancer Hospital SY-sMH, Sun Yat-sen University. 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. [Letzte Aktualisierung: 15.03.2023. Abgerufen am: 22.07.2024]. Verfügbar unter: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183930>. (37)

Publikationen

9. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. New England journal of medicine. 2024;390(10):875-88. (29)

Post-hoc Analysen

Die Ergebnisse der post-hoc Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

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 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-109: 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 4-110: 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 4-111: 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 4-112: 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 4-113: 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 4-114: 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 4-115: 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 4-116: 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 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-118: 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.

Evidenzklassifizierung

Bei der Studie EV-302 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cis- oder Carboplatin + Gemcitabin bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen. Es wurden insgesamt 886 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe einer IRT auf den Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab-Arm oder den Kontrollarm (platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin). Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichung der Studienmedikation in den Behandlungsarmen wurde die Studie EV-302 als offene Studie durchgeführt. Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte hat nicht stattgefunden. Aufgrund des randomisierten, kontrollierten Designs ist die Studie EV-302 der Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, und zwar für Patienten, die für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind bzw. Patienten, die nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Bei der Studie EV-302 handelt es sich um eine offene Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu minimieren, wurde der Zugriff auf die Daten unter Berücksichtigung der Behandlungszuordnung durch ein IDMC eingeschränkt und dokumentiert, und die Auswertung der Studie durch ein IDAC durchgeführt.

Durch das offene Studiendesign wurde die Endpunkterhebung und -bewertung für jeden Endpunkt nicht im gleichen Maße beeinflusst. Aus diesem Grund wird die Verzerrung durch die fehlende Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt. Weder im Studienbericht noch in weiteren Publikationen wurden Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger

endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird bis auf die patientenberichteten Endpunkte als niedrig eingeschätzt. Bei den patientenberichteten Endpunkten (BPI-SF, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS) kann aufgrund der subjektiven Bewertung der Fragebögen und der Kenntnis über die Studienmedikation eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Bei den übrigen Endpunkten (OS, PFS und Ansprechen) liegen klar definierte Kriterien zur Beurteilung und Bewertung vor, sodass die fehlende Verblindung von Patienten und behandelnden Ärzten nicht zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führt. Auch für die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse liegen objektive Kriterien vor, folglich sind die Studienergebnisse zur Sicherheit ebenfalls nicht durch das offene Studiendesign verzerrt.

Fazit

Die randomisierte, kontrollierte Studie EV-302 ist der Evidenzklasse Ib zuzuordnen und besitzt somit eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Sicherheit sowie die Endpunkte PFS und Ansprechen der Kategorie Morbidität liegen aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials ein „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen vor. Da bei den patientenberichteten Endpunkten (BPI-SF, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS) eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann, wird für diese Endpunkte ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen abgeleitet.

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.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen, erfolgte anhand der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie EV-302. Insgesamt wurden 886 Patienten auf die beiden Behandlungsarme Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin im Verhältnis 1:1 randomisiert. Davon wurden innerhalb des Kontrollarms jeweils 242 Patienten auf eine Cisplatin-haltige Chemotherapie + Gemcitabin und 202 Patienten auf eine Carboplatin-haltige Chemotherapie + Gemcitabin randomisiert. Die Studienergebnisse basieren auf der finalen Analyse des primären Datenschnitts vom 08.08.2023. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, die beide für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Teilpopulation a) umfasst Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. Teilpopulation b) schließt die Patienten ein, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. Für jede Teilpopulation wurde im Vergleichsarm eine zVT herangezogen, deren Herleitung in Modul 3A beschrieben ist.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als gering einzuschätzen. Mit Ausnahme der patientenberichteten Endpunkte ist auch das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gering. Bei den Fragebögen BPI-SF, EORTC QLQC-30 und EQ-5D-5L VAS kann eine Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Studienmedikation durch den Patienten nicht ausgeschlossen werden. Entsprechend der Allgemeinen Methoden des IQWiG kann mit der vorliegenden Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als „Hinweis“ bzw. für Endpunkte mit einem hohen Verzerrungspotenzial als „Anhaltspunkt“ gewertet werden (1). Die Ergebnisse der Studie sind repräsentativ und vergleichbar mit der deutschen Versorgungsrealität, da der Großteil der Patienten in Europa oder Nordamerika behandelt worden und der Versorgungsstandard in diesen Regionen als vergleichbar anzusehen ist. Es kann daher von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Vor dem Hintergrund der Anpassung der zVT seitens des G-BA ist die Fragestellung des Dossiers in drei Teilfragen zu unterteilen:

- 1) Eignet sich die identifizierte Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens?
- 2) Wie stellt sich der Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT dar?
- 3) Sind die dargestellten Ergebnisse zum Zusatznutzen robust?

Alle drei Teilaspekte der Fragestellung lassen sich mit „Ja“ beantworten, was nachfolgend im Detail ausgeführt wird.

Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

Details zur Prüfung der Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens sind unter Abschnitt 4.2.1. bzw. in Tabelle 4-119 dargestellt.

Tabelle 4-119: Teilfragestellung 1: Eignung der Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

	Cis + Gem (N=242) n (%)	Carbo + Gem (N=202) n (%)
1. Platinhaltige Kombinationschemotherapie erhalten	236 (97,5 %)	197 (97,5 %)
2. Eignung für eine Erhaltungstherapie		
2.1 Erhaltungstherapie nicht möglich:		
Lost to follow-up ^a	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)
< vier Zyklen Chemotherapie abgeschlossen	13 (5,4 %)	22 (10,9 %)
Krankheitsprogress oder Tod ^a	69 (28,5 %)	78 (38,6 %)
2.2 Erhaltungstherapie möglich:		
Avelumab erhalten ^b	84 (34,7 %)	48 (23,8 %)
Avelumab nicht erhalten, am Leben ^c	48 (19,8 %)	30 (14,9 %)
<i>zVT korrekt umgesetzt oder bestmögliches OS-Ergebnis</i>	215 (88,8 %)	179 (88,6 %)
Avelumab nicht erhalten, verstorben	21 (8,7 %)	18 (8,9 %)
^a Während Chemotherapie oder Latenzperiode gemäß JAVELIN Bladder 100 ^b Chemotherapie abgeschlossen ^c Chemotherapie abgeschlossen, Erreichen des bestmöglichen Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben, d. h. zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (finale Analyse) am Leben. Abkürzungen: Cis: Cisplatin, Carbo: Carboplatin; Gem: Gemcitabin; OS: <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die platinhaltige Chemotherapie wurde bei jeweils 97,5 % der Patienten in beiden Teilpopulationen umgesetzt. Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab haben 34,7 % der Patienten in Teilpopulation a) sowie 23,8 % der Patienten in Teilpopulation b) erhalten. Dies entspricht 54,9 % (Teilpopulation a) bzw. 50 % (Teilpopulation b) der Patienten, bei welchen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich war. Von den Patienten, bei denen eine Avelumab-Erhaltungstherapie möglich war, die diese Therapie jedoch (noch) nicht erhalten haben, waren in Teilpopulation a) 8,7 % bis zum Datenschnitt verstorben und 19,8 % waren noch am Leben. In Teilpopulation b) waren 8,9 % verstorben und 14,9 % waren noch am Leben.

In der Gesamtschau wurde damit bei n = 215 (88,8 %) der Teilpopulation a) bzw. bei n = 179 (88,6 %) der Teilpopulation b) die zVT korrekt umgesetzt oder das bestmögliche Behandlungsergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht. Entsprechend ist die Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

Die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab erfolgte anhand der Studie EV-302, wobei zwei Teilpopulationen in den patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zur zVT getrennt voneinander betrachtet wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse für beide Teilpopulationen aufgeführt.

Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

Tabelle 4-120: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Teilpopulation a): Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Teilpopulation a) Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
69/240 (28,8 %)	31,5 [25,4; n. b.]	110/242 (45,5 %)	18,4 [15,6; 27,5]	0,535 [0,395; 0,725] p < 0,0001	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
115/240 (47,9 %)	12,8 [10,4; n. b.]	157/242 (64,9 %)	6,5 [6,3; 7,7]	0,480 [0,375; 0,614] p < 0,0001	

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Ansprechen						
Gesamtansprechen						
169/240 (70,4 %)	2,1 [2,1; 2,2]	125/242 (51,7 %)	3,9 [2,3; n. b.]	1,706 ^a [1,351; 2,154] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich	
Komplette Remission						
77/240 (32,1 %)	n.e. [n.b.; n.b.]	36/242 (14,9 %)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,209 ^a [1,486; 3,283] p < 0,0001		
Dauer des Ansprechens						
55/240 ^b (22,9 %)	n. e. [18,2; n. b.]	70/242 ^b (28,9 %)	8,3 [6,2; 12,1]	0,368 [0,256; 0,530] p < 0,0001		
Krankheitskontrolle						
207/240 (86,3 %)	2,1 [n. b.; n. b.]	199/242 (82,2 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,225 ^a [1,006; 1,491] p = 0,0489		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Übelkeit und Erbrechen						
131/240 (54,6 %)	2,0 [1,1; 4,6]	142/242 (58,7 %)	0,4 [0,4; 0,8]	0,550 [0,422; 0,716] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht- schwerwiegende (bzw. nicht- schwere) Symptome Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Appetitverlust						
141/240 (58,8 %)	0,9 [0,6; 1,7]	130/242 (53,7 %)	0,6 [0,4; 0,9]	0,746 [0,576; 0,966] p = 0,0268		
Obstipation						
125/240 (52,1 %)	2,2 [1,5; 4,5]	133/242 (55,0 %)	0,7 [0,4; 1,3]	0,594 [0,455; 0,776] p = 0,0001		

EV + Pem		Cis + Gem		EV + Pem versus Cis + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
239/239 (100 %)	0,2 [0,2; 0,2]	234/236 (99,2 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,832 [0,694; 0,998] p = 0,0527	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
Gesamtrate						
164/239 (68,6 %)	4,2 [3,0; 6,1]	175/236 (74,2 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,514 [0,408; 0,649] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
107/239 (44,8 %)	18,0 [9,5; n. b.]	83/236 (35,2 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,919 [0,670; 1,234] p = 0,5433		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE						
Gesamtrate						
92/239 (38,5 %)	14,5 [11,3; n. b.]	58/236 (24,6 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	0,700 [0,477; 1,027] p = 0,0678		
^a HR>1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin ^b Patienten ohne Ansprechen wurden zum Tag der Randomisierung zensiert Abkürzungen: Cis: Cisplatin; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; n. e.: Nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-120 stellt die Ergebnisse der EV-302 Studie für Teilpopulation a) dar. Es ergeben sich folgende Resultate:

- **Mortalität:** Die mediane Überlebenszeit verlängert sich erheblich um 13,1 Monate; das Sterberisiko wird um 46,5 % reduziert; entsprechend einem **erheblichen Zusatznutzen**.
- **Morbidität:** Das PFS, die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 zeigen jeweils deutliche und konsistente Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Das Ausmaß ist **teils als erheblich und teils als beträchtlich** einzustufen.
- **Lebensqualität:** Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt über den Studienverlauf erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQ-C30.
- **Sicherheit:** Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für die Studienmedikation vor. Schwere UE treten im Studienverlauf unter Cisplatin + Gemcitabin wesentlich früher auf als unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Insbesondere die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT. Darüber hinaus traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarem Ausmaß nicht schwere sowie schwerwiegende UE auf. Auch liegen keine Unterschiede bei den Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.

Teilpopulation b) Patienten, die **nicht** für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sindTabelle 4-121: Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.
Teilpopulation b): Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	
Teilpopulation b) Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtüberleben (OS)					Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
64/202 (31,7 %)	n. e. [22,9; n. b.]	116/202 (57,4 %)	12,9 [11,4; 15,9]	0,407 [0,297; 0,558] p < 0,0001	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
108/202 (53,5 %)	10,6 [8,3; 15,3]	150/202 (74,3 %)	6,1 [5,8; 6,2]	0,421 [0,326; 0,543] p < 0,0001	
Ansprechen					
Gesamtansprechen					Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
127/202 (62,9 %)	2,2 [2,1; 2,3]	71/202 (35,1 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,369 ^a [1,769; 3,173] p < 0,0001	
Komplette Remission					
50/202 (24,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	19/202 (9,4 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	2,572 ^a [1,515; 4,367] p = 0,0003	
Dauer des Ansprechens					
44/202 ^b (21,8 %)	n. e. [14,6; n. b.]	49/202 ^b (24,3 %)	6,4 [5,4; 8,6]	0,314 [0,205; 0,480] p < 0,0001	

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Krankheitskontrolle						
171/202 (84,7 %)	2,1 [2,1; 2,1]	146/202 (72,3 %)	2,1 [2,1; 2,1]	1,399 ^a [1,119; 1,749] p = 0,0027		
Schmerzen (BPI-SF)						
Schlimmste Schmerzen in den letzten 24 Stunden						
85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,7; 2,2]	0,681 [0,497; 0,935] p = 0,0158	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Schmerzintensität						
57/202 (28,2 %)	20,4 [17,6; n. b.]	78/202 (38,6 %)	6,6 [2,4; 12,8]	0,561 [0,379; 0,829] p = 0,0035		
Schmerzprogression						
85/202 (42,1 %)	3,2 [1,6; 10,7]	105/202 (52,0 %)	1,3 [0,7; 2,2]	0,681 [0,497; 0,935] p = 0,0158		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30						
Obstipation						
94/202 (46,5 %)	2,2 [1,5; 3,1]	112/202 (55,4 %)	0,4 [0,4; 0,9]	0,490 [0,357; 0,673] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht-schwerwiegende (bzw. nicht-schwere) Symptome (oder Folgekomplikationen) Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Übelkeit und Erbrechen						
102/202 (50,5 %)	1,8 [1,1; 2,7]	118/202 (58,4 %)	0,9 [0,4; 1,5]	0,708 [0,525; 0,955] p = 0,0276		

EV + Pem		Carbo + Gem		EV + Pem versus Carbo + Gem	Endpunktkategorie; Ausmaß des Zusatznutzens	
n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert		
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Gesamtrate						
200/201 (99,5 %)	0,3 [0,2; 0,3]	193/197 (98,0 %)	0,2 [0,1; 0,2]	0,817 [0,669; 0,997] p = 0,0570	Endpunktkategorie: Schwere Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
Gesamtrate						
157/201 (78,1 %)	2,6 [2,0; 4,0]	166/197 (84,3 %)	0,7 [0,5; 0,9]	0,459 [0,362; 0,582] p < 0,0001		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate						
113/201 (56,2 %)	7,9 [5,3; 12,9]	86/197 (43,7 %)	5,4 [4,2; n. b.]	0,870 [0,644; 1,176] p = 0,3646		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE						
Gesamtrate						
83/201 (41,3 %)	14,0 [10,3; n. b.]	35/197 (17,8 %)	n. e. [n. b.; n. b.]	1,302 [0,847; 2,002] p = 0,2277		
^a HR > 1 weist auf einen Vorteil der Intervention hin ^b Patienten ohne Ansprechen wurden zum Tag der Randomisierung zensiert Abkürzungen: Carbo: Carboplatin; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; EORTC QLQ-C30: <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EV: Enfortumab Vedotin; Gem: Gemcitabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analyse; n. e.: Nicht erreicht; Pem: Pembrolizumab; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Die Tabelle 4-121 stellt die Ergebnisse der EV-302 Studie für Teilpopulation b) dar. Es ergeben sich folgende Resultate:

- **Mortalität:** Die mediane Überlebenszeit ist unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab noch nicht erreicht, im Vergleichsarm lag sie bei 12,9 Monaten; das Sterberisiko wird um 59,3 % reduziert; entsprechend einem **erheblichen Zusatznutzen**.
- **Morbidität:** Das PFS, die verschiedenen Dimensionen des Ansprechens auf die Therapie (Gesamtansprechen, komplette Remission, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrolle) sowie die Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und Schmerzen erfasst mit dem BPI-SF zeigen jeweils deutliche und konsistenten Effekte zugunsten von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Das Ausmaß ist **teils als erheblich und teils als beträchtlich** einzustufen.
- **Lebensqualität:** Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt über den Studienverlauf erhalten. Die Erfassung erfolgte mittels des EORTC QLQ-C30.
- **Sicherheit:** Bei den Gesamtraten der UE zeigen sich Vorteile von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Für Gesamtraten der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine Unterschiede vor. Für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT lagen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, wobei sich die Effekte insgesamt betrachtet gegenseitig aufheben. Auch in der Teilpopulation b) war das im Studienverlauf unter der zVT wesentlich frühere Auftreten schwerer UE im Vergleich zu Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab auffällig. Somit ergibt sich in der Teilpopulation b) insbesondere für die schweren unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT. Zusammenfassend kann für den Endpunkt Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zVT festgestellt werden.

Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse:

Die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich des möglichen Effekts einer Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde durch umfassende Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-122: Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Analyse	Teilpopulation a)			Teilpopulation b)		
	EV + Pem (N=240)	Cis + Gem (N=242)	EV + Pem vs. Cis + Gem	EV + Pem (N=202)	Carbo + Gem (N=202)	EV + Pem vs. Carbo + Gem
	n ^a (%)	n ^a (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c	n ^a (%)	n ^a (%)	HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c
Hauptanalyse						
OS	69 (29 %)	110 (46 %)	0,535 [0,395; 0,725] p < 0,0001	64 (32 %)	116 (57 %)	0,407 [0,297; 0,558] p < 0,0001
Sensitivitätsanalysen						
OS SE1	69 (29 %)	89 (37 %)	0,661 [0,481; 0,906] p = 0,0097	64 (32 %)	98 (49 %)	0,488 [0,353; 0,676] p < 0,0001
OS SE2	69 (29 %)	89 (37 %)	0,701 [0,511; 0,961] p = 0,0266	64 (32 %)	98 (49 %)	0,540 [0,393; 0,743] p = 0,0001
OS SE3	69 (29 %)	100 (41 %)	0,620 [0,456; 0,845] p = 0,0022	64 (32 %)	111 (55 %)	0,446 [0,324; 0,612] p < 0,0001
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Hazard Ratio sowie 95 %-Konfidenzintervall basierend auf stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression c: p-Wert basierend auf stratifiziertem, zweiseitigem Log-Rank Test. OS SE1: Zensierung zum Todeszeitpunkt. OS SE2: Zensierung zum Datenschnitt. OS SE3: Modifiziertes Todesdatum Für eine ausführliche Beschreibung der Sensitivitätsanalysen wird auf die Abschnitte 4.2 und 4.3 verwiesen. Abkürzungen: Cis: Cisplatin; Carbo: Carboplatin; EV: Enfortumab Vedotin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Analyse; OS: <i>Overall Survival</i>, Gesamtüberleben; Pem: Pembrolizumab; SE: Sensitivitätsanalyse</p>						

In allen drei Sensitivitätsanalysen zeigten sich durchweg statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Selbst unter den konservativen Annahmen der Sensitivitätsanalyse 2 reduzierte sich das Sterberisiko weiterhin um 30 % bzw. um 46 % (Teilpopulation a) bzw. b)). In dieser Sensitivitätsanalyse wurden Avelumab-

geeignete Patienten, die keine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, was der Imputation als 'überlebt' gleichzusetzen ist. Die Robustheit des statistisch signifikanten Vorteils im Gesamtüberleben konnte folglich auch unter konservativsten Annahmen bestätigt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem UC, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Der Leidensdruck von Patienten mit UC wird unter anderem anhand der hohen Mortalitäts-, Progressions- und Rezidivraten deutlich. Die derzeitige Standardtherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten UC in der Erstlinie mittels einer platinhaltigen Therapie weist substantielle Limitation wie insbesondere eine kurze Ansprechdauer, aber auch hämatotoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen auf.

Durch die Einführung von Avelumab in der Erhaltungstherapie bei progressionsfreien Patienten, basierend auf den Daten der JAVELIN Bladder 100-Studie ergab sich ein therapeutischer Fortschritt, der seitens des G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertet wurde. Entsprechend ergab sich eine Änderung der vom G-BA ursprünglich für das vorliegende Verfahren festgelegten Vergleichstherapie. Die Erhaltungstherapie mit Avelumab wurde bei beiden Teilpopulationen in die zVT aufgenommen.

Die Fragestellung zum Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab ist vor diesem Hintergrund in drei Teilfragen zu unterteilen:

Teilfragestellung 1: Eignung der pivotalen Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens

In einem mehrstufigen Verfahren wurde geprüft, ob sich die Studie EV-302 zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber, der vom G-BA im Verlauf angepassten zVT eignet.

Dabei konnte gezeigt werden, dass bei n = 215 (88,8 %) der Teilpopulation a) (Cisplatin-geeignete Patienten) bzw. bei n = 179 (88,6 %) der Teilpopulation b) (Cisplatin-ungeeignete Patienten) die zVT korrekt umgesetzt oder die Patienten zum primären Datenschnitt (finale Analyse) noch am Leben waren. Die letztgenannte Patientengruppe hätte durch eine mögliche Erhaltungstherapie mit Avelumab kein besseres Behandlungsergebnis im Gesamtüberleben erreichen können.

Da die Studie ferner mit einem vergleichbaren Anteil an mit Avelumab-behandelten Patienten adäquat die deutsche Versorgungssituation abbildet (vergleiche Abschnitt 4.2.1), ist die Studie zur Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Rahmen der frühen Nutzenbewertung geeignet.

Teilfragestellung 2: Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab:

Die Beurteilung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT erfolgt auf Basis der EV-302-Studie. Über beide Teilpopulationen hinweg zeigt Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab dabei deutliche Vorteile in mehreren Dimensionen:

- Das Sterberisiko wird um 46,5 % (Teilpopulation a) bzw. um 59,3 % (Teilpopulation b) reduziert;
- In beiden Teilpopulation ergeben sich beträchtliche bis erhebliche Vorteile im PFS, beim Ansprechen, sowie bei der Krankheitssymptomatik;
- Die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bleibt jeweils erhalten;
- Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines ersten schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) reduziert sich um 48,6 % (Teilpopulation a) bzw. um 54,1 % (Teilpopulation b).

In der Gesamtschau ergibt sich für die jeweilige Teilpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Der Paradigmenwechsel in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren und metastasierten Urothelkarzinoms weg von der Chemotherapie, die durch hohe Raten schwerer Nebenwirkungen und limitierte Therapieeffekte gekennzeichnet ist, hin zu einer innovativen Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab, ist vor dem Hintergrund dieser Daten – im Sinne der bestmöglichen Versorgung der betroffenen Patienten – unumkehrbar. Dies zeigt sich auch in der bevorzugten Verankerung dieses Therapieschemas in den Leitlinien (27, 40).

Teilfragestellung 3: Robustheit der Ergebnisse:

Die Robustheit der Studienergebnisse wurde vor dem Hintergrund der vom G-BA im Verlauf angepassten zVT mit drei Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben geprüft, die konsistent statistisch signifikante Vorteile für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab zeigten. Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt dabei die konservativste Vorgehensweise dar: Alle verstorbenen Patienten im Vergleichsarm, die für eine Avelumab-Erhaltungstherapie geeignet gewesen wären und diese in der Studie nicht erhalten haben, wurden als ‘überlebt’ imputiert. Selbst unter dieser konservativen Annahme reduzierte sich das Sterberisiko bei Teilpopulation a) weiterhin um 30 % und bei Teilpopulation b) weiterhin um 46 %.

Gesamtschau:

Die Gesamtschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität, Morbidität und Sicherheit bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt unter Berücksichtigung der Robustheit der Ergebnisse einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie.

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 4-123: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Teilpopulation b): Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind; Erstlinienbehandlung	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. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0: Vom 19. September. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
2. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-166: Vom 12. Oktober 2023.
3. Astellas. Clinical Study Protocol - 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) - Amendment 4, Stand: 11.11.2021. 2021.
4. Merck Europe B.V. Fachinformation für Bavencio® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024. [Letzte Aktualisierung: Mai 2024. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021697>.
5. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom): Vom 19. August. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4981/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_BAnz.pdf.
6. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-30.
7. 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 - Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Erstlinien-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom): Vom 19. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7779/2021-08-19_AM-RL-XII_Avelumab_D-646_TrG.pdf.
8. iOMEDICO AG. CARAT-Registerplattform: Kohorte UBC - Platin-Eignung für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Deutschland, für Astellas Pharma GmbH. 2024.
9. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Vom: 7. August 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3531/VerfO_2024-04-04_iK_2024-08-07.pdf.

10. Astellas. Statistical Analysis Plan - 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) - Amendment 8, Stand 15.02.2023. 2023.
11. Astellas. Clinical Study Report - 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 - Version 1, Stand: 13.10.2023. 2023.
12. Astellas. Clinical Study Protocol - 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) - Version 1, Stand: 03.12.2019. 2019.
13. AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0. 2020. [Letzte Aktualisierung: März 2020. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
14. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FA, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1850-5.
15. DGHO. Blasenkarzinom (Urothelkarzinom): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2019. [Letzte Aktualisierung: März 2019. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blasenkarzinom-urothelkarzinom/@@raw/pdf/20210107-064446.pdf?download=1&filename=blasenkarzinom-urothelkarzinom.pdf>.
16. Pham H, Torres H, Sharma P. Mental health implications in bladder cancer patients: A review. *Urol Oncol.* 2019;37(2):97-107.
17. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. [Letzte Aktualisierung: September 2017. Abgerufen am: 15.01.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
18. DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. 2010. [Letzte Aktualisierung: November 2010. Abgerufen am: 15.01.2024]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_ammog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf.
19. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review.* 2014;4(1):2.

20. Martin S, Shah SN, Hepp Z, Harris N, Morgans AK. Qualitative Analysis of Pain in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Bladder Cancer*. 2022;8:45-53.
21. G-BA. 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 - Ixazomib: Vom 18. April. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1784/2017-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_Aktualisierung_D-272.pdf.
22. G-BA. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung: Vom 17. März. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittelrichtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.
23. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023. [Letzte Aktualisierung: April 2023. Abgerufen am: 13.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.
24. G-BA. 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 - Ripretinib: Vom 01. April. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5383/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ripretinib-D-782.pdf.
25. G-BA. 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 - Ivosidenib: Vom 16. Oktober. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6857/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf.
26. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf: Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie): Vom 16. September 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5019/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-661_BAnz.pdf.
27. EAU. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2024. [Letzte Aktualisierung: April 2024. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
28. Grivas P, Park SH, Voog E, Caserta C, Gurney H, Bellmunt J, et al. Avelumab First-line Maintenance Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma: Comprehensive Clinical Subgroup Analyses from the JAVELIN Bladder 100 Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2023;84(1):95-108.

29. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England journal of medicine*. 2024;390(10):875-88.
30. Nct. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. 2020. [Letzte Aktualisierung: 2020. Abgerufen am: 25.07.2024]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02079243/full>.
31. Eucetr HU. An open-label clinical trial evaluating enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. 2020. [Letzte Aktualisierung: 2020. Abgerufen am: 25.07.2024]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02186860/full>.
32. ChiCtr. 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. [Letzte Aktualisierung: 2023. Abgerufen am: 25.07.2024]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02565527/full>.
33. Astellas. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. 2020. [Letzte Aktualisierung: 26.07.2024. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02079243/full>.
34. Seattle Genetics Inc. 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. 2020. [Letzte Aktualisierung: August 2020. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15.
35. Seagen Inc. 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. 2020. [Letzte Aktualisierung: Juli 2020. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15.
36. Astellas. 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. 2020. [Letzte Aktualisierung: 26.07.2024. Abgerufen am: 28.07.2024]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04223856>.

37. Beijing Cancer Hospital SY-sMH, Sun Yat-sen University. 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. [Letzte Aktualisierung: 15.03.2023. Abgerufen am: 22.07.2024]. Verfügbar unter: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183930>.
38. RKI. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. [Letzte Aktualisierung: 2023. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
39. Astellas. Demographische Eigenschaften der Studienpopulation. 2024.
40. 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.
41. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.

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	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	25.07.2024	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(Enfortumab Vedotin* or Enfortumab-Vedotin*):all text	70
#2	(Padcev):all text	7
#3	("AGS-22MSE" or "AGS 22MSE" or "AGS22MSE"):all text	0
#4	("AGS-22CE" or "AGS 22CE" or "AGS22CE"):all text	0
#5	("AGS-22ME" or "AGS 22ME" or "AGS22ME"):all text	0
#6	("AGS-22M6E" or "AGS 22M6E" or "AGS22M6E"):all text	0
#7	("asp 7465" or "asp-7465" or "asp7465"):all text	0
#8	("ASG-22CE" or "ASG 22CE" or "ASG22CE"):all text	5
#9	("1346452-25-2"):all text	0
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	72

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	25.07.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (41)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all("Enfortumab Vedotin*" or "Enfortumab-Vedotin*")	357
S2	all(Padcev)	15
S3	all("AGS-22MSE" or "AGS 22MSE" or "AGS22MSE")	0
S4	all("AGS-22CE" or "AGS 22CE" or "AGS22CE")	0
S5	all("AGS-22ME" or "AGS 22ME" or "AGS22ME")	0
S6	all("AGS-22M6E" or "AGS 22M6E" or "AGS22M6E")	1
S7	all("asp 7465" or "asp-7465" or "asp7465")	0
S8	all("ASG-22CE" or "ASG 22CE" or "ASG22CE")	2
S9	rn(1346452-25-2)	0
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	366
S11	dtype("randomized controlled trial")	622643
S12	ti,ab,mesh(randomized)	907332
S13	ti,ab,mesh(placebo*)	272018
S14	S13 OR S12 OR S11	1204721
S15	S14 AND S10	22
S16	S15 AND la(English OR German)	22
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	22°

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	25.07.2024	
Zeitsegment	1947 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006(41)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("enfortumab vedotin")	983
S2	all("Enfortumab Vedotin*" or "Enfortumab-Vedotin*")	1032
S3	all(Padcev)	82
S4	all("AGS-22MSE" or "AGS 22MSE" or "AGS22MSE")	2
S5	all("AGS-22CE" or "AGS 22CE" or "AGS22CE")	1
S6	all("AGS-22ME" or "AGS 22ME" or "AGS22ME")	4
S7	all("AGS-22M6E" or "AGS 22M6E" or "AGS22M6E")	7
S8	all("asp 7465" or "asp-7465" or "asp7465")	0
S9	all("ASG-22CE" or "ASG 22CE" or "ASG22CE")	8
S10	rn(1346452-25-2)	953
S11	S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	1040
S12	ti,ab(random*)	2099088
S13	ti,ab,emb(placebo*)	556180
S14	ti,ab("double-blind*")	258970
S15	S14 OR S13 OR S12	2399068
S16	S15 AND S11	102
S17	S16 AND la(English OR German)	102
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	84°

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.07.2024
Eingabeoberfläche	[Other Terms]
Suchstrategie	"Enfortumab-Vedotin" OR "Enfortumab Vedotin" OR "Enfortumab-Vedotin-ejfv" OR "Enfortumab Vedotin-ejfv" OR "Padcev" OR "ASG22ME" OR "ASG-22ME" OR "ASG 22ME" OR "AGS-22MSE" OR "AGS 22MSE" OR "AGS22MSE" OR "AGS-22CE" OR "AGS 22CE" OR "AGS22CE" OR "AGS-22ME" OR "AGS 22ME" OR "AGS22ME" OR "AGS22M6E" OR "AGS-22M6E" OR "AGS 22M6E" OR "asp 7465" OR "asp-7465" OR "asp7465" OR "ASG22CE" OR "ASG-22CE" OR "ASG 22CE" OR "1346452-25-2"
Treffer	49 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.07.2024
Eingabeoberfläche	[All Fields]
Suchstrategie	"Enfortumab-Vedotin" OR "Enfortumab Vedotin" OR "Enfortumab-Vedotin-ejfv" OR "Enfortumab Vedotin-ejfv" OR "Padcev" OR "ASG22ME" OR "ASG-22ME" OR "ASG 22ME" OR "AGS-22MSE" OR "AGS 22MSE" OR "AGS22MSE" OR "AGS-22CE" OR "AGS 22CE" OR "AGS22CE" OR "AGS-22ME" OR "AGS 22ME" OR "AGS22ME" OR "AGS22M6E" OR "AGS-22M6E" OR "AGS 22M6E" OR "asp 7465" OR "asp-7465" OR "asp7465" OR "ASG22CE" OR "ASG-22CE" OR "ASG 22CE" OR "1346452-25-2"
Treffer	11 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	22.07.2024
Eingabeoberfläche	[All Fields]
Suchstrategie	"Enfortumab-Vedotin" OR "Enfortumab Vedotin" OR "Enfortumab-Vedotin-ejfv" OR "Enfortumab Vedotin-ejfv" OR "Padcev" OR "ASG22ME" OR "ASG-22ME" OR "ASG 22ME" OR "AGS-22MSE" OR "AGS 22MSE" OR "AGS22MSE" OR "AGS-22CE" OR "AGS 22CE" OR "AGS22CE" OR "AGS-22ME" OR "AGS 22ME" OR "AGS22ME" OR "AGS22M6E" OR "AGS-22M6E" OR "AGS 22M6E" OR "asp 7465" OR "asp-7465" OR "asp7465" OR "ASG22CE" OR "ASG-22CE" OR "ASG 22CE" OR "1346452-25-2"
Treffer	62 Studien

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

#	Titel	Ausschlussgrund
1	Annakib S, Fiteni F, Houédé N. Quality of Life with Monoclonal Antibody Therapies for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review. <i>European urology oncology</i> . 2023;6(5):467-76.	Patientenpopulation (E3)
2	Hemenway G, Anker Jonathan F, Riviere P, Rose Brent S, Galsky Matthew D, Ghatalia P. Advancements in Urothelial Cancer Care: Optimizing Treatment for Your Patient. <i>American Society of Clinical Oncology Educational Book</i> . 2024;44(3).	Patientenpopulation (E3)
3	Maiorano Brigida A, Di Maio M, Cerbone L, Maiello E, Procopio G, Roviello G. Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA Network Open</i> . 2024;7(3): E241215.	Patientenpopulation (E3)
4	Grant Michael J, Stockhammer P, Austin Matthew R, Nemeth Z, Petrylak Daniel P. Efficacy of Antibody Drug Conjugates Alone and in Combination with other Agents in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Scoping Review. <i>Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2024;10(1):9-23.	Patientenpopulation (E3)
5	Monteiro Fernando Sabino M, Soares A, Mollica V, Leite Caio A, Carneiro Andre Paterno Castello D, Rizzo A, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2024;196.	Patientenpopulation (E3)
6	Qiu T, Shen G, Xin Y, Li J, Zheng Y, Zhu Z, et al. Meta-analysis of quality of life in patients with cancer treated with antibody-drug conjugates in randomized controlled trials. <i>Future Oncology</i> . 2023;19(32):2201-12.	Patientenpopulation (E3)
7	Ren J-W, Chen Z-Y, Bai Y-J, Han P. Efficacy and safety of antibody–drug conjugates in the treatment of urothelial cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2024;15.	Patientenpopulation (E3)

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT05524545	ClinicalTrials.gov: NCT05524545. A Study of Evorpaccept (ALX148) With Enfortumab Vedotin for Subjects With Urothelial Carcinoma (ASPEN-07). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05524545 [Zugriff 25.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
2	NCT02091999	ClinicalTrials.gov: NCT02091999. A Study of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091999 [Zugriff 25.07.2024]. 2014.	Studientyp (E1)
3	NCT04225117	ClinicalTrials.gov: NCT04225117. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225117 [Zugriff 25.07.2024]. 2020.	Studientyp (E1)
4	NCT04136808	ClinicalTrials.gov: NCT04136808. An Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136808 [Zugriff 25.07.2024]. 2019.	Studientyp (E1)
5	NCT03219333	ClinicalTrials.gov: NCT03219333. A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219333 [Zugriff 25.07.2024]. 2017.	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
6	NCT06011954	ClinicalTrials.gov: NCT06011954. A Study to Survey Adults in South Korea With Cancer Who Receive PADCEV Injection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06011954 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
7	NCT04724018	ClinicalTrials.gov: NCT04724018. Sacituzumab Govitecan Plus EV in Metastatic UC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04724018 [Zugriff 25.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
8	NCT05923190	ClinicalTrials.gov: NCT05923190. Enfortumab Vedotin Schedule De-escalation in Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05923190 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
9	NCT05290038	ClinicalTrials.gov: NCT05290038. ARON-2 Study-Multicentric International Retrospective Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05290038 [Zugriff 25.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
10	NCT04887870	ClinicalTrials.gov: NCT04887870. Study of Sitravatinib With or Without Other Anticancer Therapies Receiving Clinical Benefit From Parent Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04887870 [Zugriff 25.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
11	NCT06505746	ClinicalTrials.gov: NCT06505746. A Study of Real-world Treatment of Adults With Urothelial Cancer in South Korea and Saudi Arabia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06505746 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
12	NCT05349383	ClinicalTrials.gov: NCT05349383. Evaluation of Reporting of Antibody-Drug Conjugate Associated Sepsis-related Toxicities. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349383 [Zugriff 25.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
13	NCT06138561	ClinicalTrials.gov: NCT06138561. Management of Cisplatin-Ineligible Patients With Metastatic Bladder Cancer and The Role of Geriatric Assessments. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06138561 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
14	NCT05756569	ClinicalTrials.gov: NCT05756569. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab for the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Bladder Cancer of Variant Histology. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05756569 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
15	NCT03192501	ClinicalTrials.gov: NCT03192501. iCAGES-guided Precision Therapy for Cancers in Contrast to Standard Care or IHC-guided	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Theray. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03192501 [Zugriff 25.07.2024]. 2017.	
16	NCT06470282	ClinicalTrials.gov: NCT06470282. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Combined With Radiotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06470282 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
17	NCT06356155	ClinicalTrials.gov: NCT06356155. Study of Neoadjuvant Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Cisplatin-eligible Upper Tract Urothelial Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356155 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
18	NCT04995419	ClinicalTrials.gov: NCT04995419. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Platinum-containing Chemotherapy and Programmed Cell Death Protein-1 (PD 1) / (Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Inhibitor Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04995419 [Zugriff 25.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
19	NCT05014139	ClinicalTrials.gov: NCT05014139. A Study of Intravesical Enfortumab Vedotin For Treatment of Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014139 [Zugriff 25.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
20	NCT06302569	ClinicalTrials.gov: NCT06302569. Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin in Collecting Duct and Renal Medullary Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06302569 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
21	NCT05775471	ClinicalTrials.gov: NCT05775471. Pembrolizumab and Enfortumab Vedotin With Pembrolizumab Prior to and After Radical Nephroureterectomy for High-Risk Upper Tract Urothelial Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05775471 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
22	NCT06104618	ClinicalTrials.gov: NCT06104618. Enfortumab Vedotin for the Treatment of Patients With Metastatic or Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Penis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06104618 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
23	NCT05239624	ClinicalTrials.gov: NCT05239624. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in People With Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05239624 [Zugriff 25.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
24	NCT06041503	ClinicalTrials.gov: NCT06041503. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Rare Genitourinary Tumors (E-VIRTUE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06041503 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
25	NCT06215651	ClinicalTrials.gov: NCT06215651. Cadonilimab and Lenvatinib for Conversion Therapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06215651 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
26	NCT06378242	ClinicalTrials.gov: NCT06378242. To Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravesical Instillations of Disitamab Vedotin in Patients With High-risk Non-muscular Invasive Bladder Cancer (NMIBC) That Express HER2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06378242 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
27	NCT05915351	ClinicalTrials.gov: NCT05915351. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer (EPIC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05915351 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
28	NCT04754191	ClinicalTrials.gov: NCT04754191. Enfortumab Vedotin as Monotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754191 [Zugriff 25.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
29	NCT01409135	ClinicalTrials.gov: NCT01409135. A Study of the Safety and Pharmacokinetics of AGS-22M6E in Subjects With Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01409135 [Zugriff 25.07.2024]. 2011.	Studientyp (E1)
30	NCT03070990	ClinicalTrials.gov: NCT03070990. A Study of Enfortumab Vedotin in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03070990 [Zugriff 25.07.2024]. 2017.	Studientyp (E1)
31	NCT04878029	ClinicalTrials.gov: NCT04878029. Cabozantinib in Combination With Enfortumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer.	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT04878029 [Zugriff 25.07.2024]. 2021.	
32	NCT05879653	ClinicalTrials.gov: NCT05879653. Pembrolizumab and EV With Radiation Therapy for MIBC Patients (PEVRAD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05879653 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
33	NCT06434350	ClinicalTrials.gov: NCT06434350. Enfortumab Vedotin With Radiation for Locally Advanced Bladder Cancer (CONSOLIDATE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434350 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
34	NCT05868265	ClinicalTrials.gov: NCT05868265. A Study of Enfortumab Vedotin in People With Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05868265 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
35	NCT06483334	ClinicalTrials.gov: NCT06483334. A Study of Efficacy and Safety of Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870) Plus Enfortumab Vedotin (EV) With Pembrolizumab in Advanced Urothelial Carcinoma (MK-3475-04C/KEYMAKER-U04). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483334 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
36	NCT03606174	ClinicalTrials.gov: NCT03606174. A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03606174 [Zugriff 25.07.2024]. 2018.	Studientyp (E1)
37	NCT04963153	ClinicalTrials.gov: NCT04963153. Testing Combination Erdafitinib and Enfortumab Vedotin in Metastatic Bladder Cancer After Treatment With Chemotherapy and Immunotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963153 [Zugriff 25.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
38	NCT06311214	ClinicalTrials.gov: NCT06311214. Personalized Antibody-Drug Conjugate Therapy Based on RNA and Protein Testing for the Treatment of Advanced or Metastatic Solid Tumors (The ADC MATCH Screening and Treatment Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311214 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
39	NCT05656235	ClinicalTrials.gov: NCT05656235. Renal Retention in High Grade Upper Tract Urothelial Cancer.	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05656235 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	
40	NCT06394570	ClinicalTrials.gov: NCT06394570. Enfortumab Vedotin and Stereotactic Radiation for Localized, Cisplatin Ineligible Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06394570 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
41	NCT04960709	ClinicalTrials.gov: NCT04960709. Treatment Combination of Durvalumab, Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab and Enfortumab Vedotin in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer Ineligible to Cisplatin or Who Refuse Cisplatin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04960709 [Zugriff 25.07.2024]. 2021.	Patientenpopulation (E3)
42	NCT03869190	ClinicalTrials.gov: NCT03869190. Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03869190 [Zugriff 25.07.2024]. 2019.	Patientenpopulation (E3)
43	NCT03924895	ClinicalTrials.gov: NCT03924895. Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924895 [Zugriff 25.07.2024]. 2019.	Patientenpopulation (E3)
44	NCT04700124	ClinicalTrials.gov: NCT04700124. Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/ KEYNOTE-B15 / EV-304). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700124 [Zugriff 25.07.2024]. 2021.	Patientenpopulation (E3)
45	NCT03474107	ClinicalTrials.gov: NCT03474107. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474107 [Zugriff 25.07.2024]. 2018.	Patientenpopulation (E3)
46	NCT05845814	ClinicalTrials.gov: NCT05845814. A Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) +/- Investigational	Intervention (E4)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Agents in First-Line Metastatic Urothelial Carcinoma (mUC) (MK-3475-04B/KEYMAKER-U04). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845814 [Zugriff 25.07.2024]. 2023.	
47	NCT03288545	ClinicalTrials.gov: NCT03288545. A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03288545 [Zugriff 25.07.2024]. 2017.	Vergleichstherapie (E5)
48	NCT06493552	ClinicalTrials.gov: NCT06493552. Modular Trial of sEphB4-HSA in EphrinB2-High Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06493552 [Zugriff 25.07.2024]. 2024.	Vergleichstherapie (E5)
EU-CTR			
49	2017-003479-78	EU-CTR: 2017-003479-78. A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78 [Zugriff 22.07.2024]. 2018.	Studientyp (E1)
50	2019-003653-29	EU-CTR: 2019-003653-29. Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT5528 in Patients with Advanced Malignancies Associated with EphA2 Expression. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003653-29 [Zugriff 22.07.2024]. 2020.	Studientyp (E1)
51	2018-001527-39	EU-CTR: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
52	2020-005452-38	EU-CTR: 2020-005452-38. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer	Patientenpopulation (E3)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(VOLGA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38 [Zugriff 22.07.2024]. 2022.	
53	2017-003344-21	EU-CTR: 2017-003344-21. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003344-21 [Zugriff 22.07.2024]. 2019.	Patientenpopulation (E3)
54	2020-003106-31	EU-CTR: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Patientenpopulation (E3)
55	2018-003809-26	EU-CTR: 2018-003809-26. A Phase 3 Randomized Study of Cystectomy plus Perioperative Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26 [Zugriff 22.07.2024]. 2019.	Patientenpopulation (E3)
56	2017-004634-28	EU-CTR: 2017-004634-28. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY (MORPHEUS-mUC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28 [Zugriff 22.07.2024]. 2019.	Patientenpopulation (E3)
57	2020-002964-29	EU-CTR: 2020-002964-29. A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Intervention (E4)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2020-002964-29 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	
58	2022-001371-14	EU-CTR: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001371-14 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Intervention (E4)
ICTRP			
59	JPRN-jRCTs031220257	ICTRP: JPRN-jRCTs031220257. The study of Preventive Approach for Skin Trouble caused by Enfortumab vedotin treatment for urothelial cancer - PASTE Study. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031220257 [Zugriff 22.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
60	EUCTR2017-003479-78-DE	ICTRP: EUCTR2017-003479-78-DE. A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003479-78 [Zugriff 22.07.2024]. 2018.	Studientyp (E1)
61	JPRN-jRCT1050230125	ICTRP: JPRN-jRCT1050230125. Multi-institutional observational study of dermatologic events associated with enfortumab vedotin. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1050230125 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
62	NCT03192501	ICTRP: NCT03192501. Multicentre Perspective Non-interventional Study of Survival Benefits of iCAGES-guided Therapy in Contrast to Standard Therapy or IHC-guided Therapy for Advanced Cancers. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03192501 [Zugriff 22.07.2024]. 2017.	Studientyp (E1)
63	NCT05756569	ICTRP: 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. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05756569 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
64	NCT06311214	ICTRP: NCT06311214. Optimizing Antibody-Drug Conjugate Therapy Through Molecular Analysis for Therapy Choice (ADC MATCH). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06311214 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
65	NCT06356155	ICTRP: 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). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06356155 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
66	JPRN-jRCT2031210099	ICTRP: JPRN-jRCT2031210099. A Global, Multicenter, Open-label, Expanded Access Program for Enfortumab Vedotin in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (EV-902). https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210099 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
67	JPRN-jRCT2080225095	ICTRP: JPRN-jRCT2080225095. An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225095 [Zugriff 22.07.2024]. 2020.	Studientyp (E1)
68	JPRN-jRCTs051230118	ICTRP: JPRN-jRCTs051230118. Safety and efficacy of prophylactic topical steroid application for skin reactions associated with enfortumab vedotin. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051230118 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
69	JPRN-UMIN000046249	ICTRP: JPRN-UMIN000046249. Prospective study to assess the association of the treatment outcomes and the quality of life in advanced urothelial carcinoma - Prospective study to assess the association of the treatment outcomes and the quality of life in advanced urothelial carcinoma. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000052778 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
70	JPRN-UMIN000051013	ICTRP: JPRN-UMIN000051013. Study on evaluation and prediction of dry skin, peripheral neuropathy, and hyperglycemia due to administration of enfortumab vedotin - Study on evaluation and prediction of dry skin, peripheral neuropathy, and hyperglycemia due to administration of enfortumab vedotin. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000058154 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	
71	NCT01409135	ICTRP: NCT01409135. A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS-22M6E or ASG-22CE Given as Monotherapy Followed by Expansion Cohorts in Subjects With Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01409135 [Zugriff 22.07.2024]. 2011.	Studientyp (E1)
72	NCT02091999	ICTRP: NCT02091999. A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091999 [Zugriff 22.07.2024]. 2014.	Studientyp (E1)
73	NCT03070990	ICTRP: NCT03070990. An Open-label, Randomized, Phase 1 Safety and Pharmacokinetic Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070990 [Zugriff 22.07.2024]. 2017.	Studientyp (E1)
74	NCT03219333	ICTRP: NCT03219333. A Single-arm, Open-label, Multicenter Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) for Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Immune Checkpoint Inhibitor (CPI) Therapy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03219333 [Zugriff 22.07.2024]. 2017.	Studientyp (E1)
75	NCT04754191	ICTRP: NCT04754191. A Phase 2 Umbrella Protocol of Enfortumab Vedotin as Monotherapy and Combined With Other Agents in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754191 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
76	NCT04995419	ICTRP: NCT04995419. A Single-arm, Open-label, Multi-center Phase 2 Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Chinese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Who Previously Received Platinum-containing Chemotherapy and PD 1/PD-L1 Inhibitor Therapy (EV-203). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04995419 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
77	NCT05014139	ICTRP: NCT05014139. A Study of Intravesical Enfortumab Vedotin For Treatment of Patients	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		With Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05014139 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	
78	NCT05239624	ICTRP: NCT05239624. Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab for Locally Advanced and/or Node Positive Urothelial Carcinoma Prior to Surgery (EV-ECLIPSE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05239624 [Zugriff 22.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
79	NCT05775471	ICTRP: NCT05775471. Neoadjuvant Combination Pembrolizumab / Enfortumab Vedotin With Adjuvant Pembrolizumab Prior to and After Radical Nephroureterectomy for High-Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05775471 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
80	NCT05915351	ICTRP: NCT05915351. A Phase II Open-Label Study of Enfortumab Vedotin in Patients With Previously Treated Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (EPIC). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05915351 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
81	NCT06041503	ICTRP: NCT06041503. A Phase II Multicenter Study of Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Rare Genitourinary Tumors (E-VIRTUE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06041503 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
82	NCT06104618	ICTRP: NCT06104618. Phase II Study of Enfortumab Vedotin Treatment for Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Penis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06104618 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
83	NCT06302569	ICTRP: NCT06302569. Activity of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin in Collecting Duct and Renal Medullary Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06302569 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
84	NCT03606174	ICTRP: NCT03606174. A Phase 2 Study of Sitravatinib in Combination With PD-(L)1 Checkpoint Inhibitor Regimens in Patients With Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606174 [Zugriff 22.07.2024]. 2018.	Studientyp (E1)
85	NCT04136808	ICTRP: NCT04136808. A Multicenter, Open-label, Expanded Access Treatment Protocol of Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(EV-901). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136808 [Zugriff 22.07.2024]. 2019.	
86	NCT04225117	ICTRP: NCT04225117. An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117 [Zugriff 22.07.2024]. 2020.	Studientyp (E1)
87	NCT04724018	ICTRP: NCT04724018. Sacituzumab Govitecan Plus Enfortumab Vedotin for Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing on Platinum-based Chemotherapy and PD1/L1 Inhibitors: the Double Antibody Drug Conjugate (DAD) Phase I Trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04724018 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
88	NCT04878029	ICTRP: NCT04878029. A Phase I/Ib Open Label, Single-Arm Study of Cabozantinib in Combination With Enfortumab Vedotin (EV) in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04878029 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
89	NCT04887870	ICTRP: NCT04887870. A Multicenter, Open-label Rollover Study of Sitravatinib Alone or in Combination With Other Anticancer Therapies in Patients With Advanced or Metastatic Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04887870 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
90	NCT04963153	ICTRP: NCT04963153. Phase Ib Trial of Erdafitinib Combined With Enfortumab Vedotin Following Platinum and PD1/L1 Inhibitors for Metastatic Urothelial Carcinoma With FGFR2/3 Genetic Alterations. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04963153 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Studientyp (E1)
91	NCT05524545	ICTRP: NCT05524545. A Phase 1, Open-label, Multicenter, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic Study of ALX148 in Combination With Enfortumab Vedotin and/or Other Anticancer Therapies in Subjects With Urothelial Carcinoma (ASPEN-07). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05524545 [Zugriff 22.07.2024]. 2022.	Studientyp (E1)
92	NCT05656235	ICTRP: NCT05656235. Renal Retention in High Grade Upper Tract Urothelial Cancer: A Phase II Trial of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Patients With Upper Tract	Studientyp (E1)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Urothelial Cancer (UTUC) Who Are Not Candidates for, or Refuse, Nephroureterectomy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05656235 [Zugriff 22.07.2024]. 2022.	
93	NCT05868265	ICTRP: NCT05868265. Neoadjuvant Enfortumab Vedotin in High-Grade Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract (Including Ureter and Renal Pelvis). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05868265 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
94	NCT05879653	ICTRP: 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. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05879653 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
95	NCT05923190	ICTRP: NCT05923190. A Pilot Trial of Enfortumab Vedotin Schedule De-escalation in Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05923190 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
96	NCT06011954	ICTRP: NCT06011954. Use-result Surveillance for PADCEV Injection 20 mg and 30 mg (Enfortumab Vedotin) in South Korea. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06011954 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Studientyp (E1)
97	NCT06394570	ICTRP: NCT06394570. Stereotactic Treatment With neoAdjuvant Radiotherapy and Enfortumab Vedotin: a Phase I/II Study With Safety Lead-In for Localized, Cisplatin Ineligible, Muscle Invasive Bladder Cancer (STAR-EV). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06394570 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
98	NCT06434350	ICTRP: NCT06434350. Enfortumab Vedotin With Radiation for Locally Advanced Bladder Cancer (CONSOLIDATE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06434350 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
99	NCT06470282	ICTRP: NCT06470282. Phase Ib/II Study of Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Combined With Radiotherapy as a Bladder-Sparing Trimodality Therapy in Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06470282 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Studientyp (E1)
100	EUCTR2017-003344-21-DE	ICTRP: EUCR2017-003344-21-DE. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in	Patientenpopulation (E3)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003344-21 [Zugriff 22.07.2024]. 2018.	
101	NCT03474107	ICTRP: NCT03474107. An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107 [Zugriff 22.07.2024]. 2018.	Patientenpopulation (E3)
102	EUCTR2018-001527-39-FR	ICTRP: EUCR2018-001527-39-FR. A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001527-39 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Patientenpopulation (E3)
103	EUCTR2018-003809-26-SE	ICTRP: EUCR2018-003809-26-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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26 [Zugriff 22.07.2024]. 2019.	Patientenpopulation (E3)
104	EUCTR2020-003106-31-DE	ICTRP: EUCR2020-003106-31-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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003106-31 [Zugriff 22.07.2024]. 2020.	Patientenpopulation (E3)
105	EUCTR2020-005452-38-DE	ICTRP: EUCR2020-005452-38-DE. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients	Patientenpopulation (E3)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) - Volga. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	
106	EUCTR2020-005452-38-ES	ICTRP: EUCR2020-005452-38-ES. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) - Volga. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Patientenpopulation (E3)
107	EUCTR2020-005452-38-PT	ICTRP: EUCR2020-005452-38-PT. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) - Volga. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005452-38 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Patientenpopulation (E3)
108	NCT03869190	ICTRP: NCT03869190. A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatments and Combinations in Patients With Urothelial Carcinoma (MORPHEUS-UC). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03869190 [Zugriff 22.07.2024]. 2019.	Patientenpopulation(E3)
109	NCT04700124	ICTRP: 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). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04700124 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	Patientenpopulation (E3)
110	NCT04960709	ICTRP: NCT04960709. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of	Patientenpopulation (E3)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960709 [Zugriff 22.07.2024]. 2021.	
111	JPRN-jRCT2031220686	ICTRP: 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). https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220686 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Patientenpopulation (E3)
112	EUCTR2022-001371-14-ES	ICTRP: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001371-14 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Intervention (E4)
113	EUCTR2022-001371-14-NL	ICTRP: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001371-14 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Intervention (E4)
114	NCT06483334	ICTRP: 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. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06483334 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Intervention (E4)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
115	NL-OMON53800	ICTRP: 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. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53800 [Zugriff 22.07.2024]. 2023.	Intervention (E4)
116	NCT03288545	ICTRP: NCT03288545. A Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) as Monotherapy or in Combination With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Urothelial Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288545 [Zugriff 22.07.2024]. 2017.	Vergleichstherapie (E5)
117	NCT06493552	ICTRP: NCT06493552. A Modular, Open Label, Randomized Phase II/III Trial to Assess Efficacy of Combining sEphB4-HSA (EphrinB2 Inhibitor) With Immunotherapy Regimens in Patients With EphrinB2-High Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06493552 [Zugriff 22.07.2024]. 2024.	Vergleichstherapie (E5)

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

Tabelle 4-124: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EV-302

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie dient der Bewertung der Wirksamkeit, der Sicherheit und der Pharmakokinetik der Kombinationstherapie von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der Standardtherapie Gemcitabin + platinhaltige Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei EV-302 handelt es sich um eine offene, zweiarmige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Patienten wurden in den Behandlungsarm A (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) und in den Behandlungsarm B (platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) + Gemcitabin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Im Studienprotokoll war ebenso ein Behandlungsarm C (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab + platinhaltige Chemotherapie) vorgesehen, der jedoch im Rahmen des Amendment 2 vorzeitig beendet wurde (siehe Abschnitt 3b).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es werden nachstehend für das Studiendesign relevante Änderungen des Studienprotokolls, die im Abschnitt 13.1.1 des Studienberichts zusammenfasst sind, dargestellt (12). Eine ausführliche Darstellung der Änderungen des Studienprotokolls findet sich im Klinischen Studienbericht im Abschnitt „Dokument History“ (12) sowie im Modul 5. <u>Amendment 1 – 25. Juni 2020</u> Bei der Beschreibung der Studienpopulation wurde die Formulierung „oder Patienten, die laut lokaler Vorschriften als Erwachsene gelten“ entfernt. <u>Amendment 2 – 12. August 2020</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der initial vorhandene Behandlungsarm C wurde beendet und wird aufgrund der Berücksichtigung der jüngsten Daten aus KEYNOTE-361 und IMvigor130 nicht fortgeführt. In der Studie KEYNOTE-361 zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung des OS oder des PFS bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, die mit Pembrolizumab in Kombination mit der Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zur Chemotherapie allein. Darüber hinaus wurde in der Studie IMvigor130 ein statistisch signifikanter, aber klinisch minimaler Effekt der platinhaltige Chemotherapie + Atezolizumab auf das mediane PFS mit einem nicht signifikanten Trend für ein verbessertes OS in einer Zwischenanalyse berichtet.</p> <p>Des Weiteren wurde dieser Arm beendet, da die Studie EV-103 vielversprechende Ergebnisse zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab zeigte.</p> <p>Das Studienprotokoll wird dahingehend geändert, dass EV-302 als zweiarmige Studie fortgeführt wird.</p> <p><u>Amendment 3 – 10. Februar 2021</u></p> <p>Innerhalb der Sicherheitserhebungen fand ein Update statt, um schwere dermatologische Nebenwirkungen zu adressieren.</p> <p><u>Amendment 4 – 11. November 2021</u></p> <p>Durch eine Vergrößerung der Stichprobe von n=760 auf n=860 wurde dem Einsatz einer Erhaltungstherapie nach einer Standardchemotherapie in der Erstlinienbehandlung, sofern verfügbar, Rechnung getragen, wobei der Zeitpunkt der endgültigen Analyse für das OS beibehalten wird.</p> <p>Folgender Text wurde hinzugefügt:</p> <p>„Eine Erhaltungstherapie (z. B. mit Avelumab) kann nach Beendigung und/oder Absetzen einer platin-basierten Therapie eingesetzt werden, sofern sie lokal verfügbar ist und der Prüfarzt den Patienten für geeignet hält.“^a</p> <p><u>Amendment 5 – 29. März 2022</u></p> <p>Es wurden weitere Richtlinien zur Dosisanpassung bei Hautausschlägen und Hautreaktionen hinzugefügt, die überlappende Toxizitäten von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab darstellen können.</p> <p><u>Amendment 6 – 12. April 2022</u></p> <p>Enthält weitere Ergänzungen bezüglich der Erweiterung der Studie auf die chinesische Studienpopulation.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 7 – 30. November 2022</u></p> <p>Die Formulierung der vom Patienten berichteten Ereignisse wurde angepasst.</p> <p><u>Amendment 08 – 15. Februar 2023</u></p> <p>Es wurden Empfehlungen zur Behandlung und Dosisanpassung bei Pneumonitis/interstitieller Lungenerkrankung aufgrund von Enfortumab Vedotin in das Protokoll aufgenommen, da schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankungen bei Patienten aufgetreten sind, die Enfortumab Vedotin erhielten.</p> <p><u>Amendment 09 – 29. September 2023</u></p> <p>Dem Protokoll wurden zusätzliche Anweisungen hinzugefügt, um die empfohlenen Schritte für die Behandlung von Patienten klarzustellen, die aufgrund von Enfortumab Vedotin eine Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung entwickeln.</p> <p>^a: Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab war von Beginn der Studie an möglich und wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht. Amendment 4 galt nur der ausdrücklichen Klarstellung dieses Sachverhaltes.</p> <p>Neben den hier aufgeführten Amendments wurden im Laufe der Studie weitere länderspezifische Amendments festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 0.1 (Japan) – 05. Mai 2020 • Amendment 2.1 (Japan) – 17. August 2020 • Amendment 2.2 (China) – 12. Oktober 2020 • Amendment 3.0 (China) – 10. Februar 2021 • Amendment 3.0 (Japan) – 10. Februar 2021 • Amendment 4.0 (Japan) – 11. November 2021 • Amendment 4.0 (China) – 16. Februar 2022 • Amendment 5.0 (Japan) – 29. März 2022 • Amendment 5.0 (China) – 12. April 2022 • Amendment 6.0 (Japan) – 12. April 2022 • Amendment 6 (Frankreich) – 19. Mai 2022 • Amendment 7 (Japan-1) – 14. Dezember 2022 • Amendment 06 (China) – 19. Dezember 2022 • Amendment 07 (China) – 15. Februar 2023 • Amendment 08 (Japan-1) – 15. Februar 2023 • Amendment 08 (China-1) – 29. September 2023 • Amendment 09 (Japan-1) – 29. September 2023 • Amendment 09 (Korea-1) – 29. September 2023
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die Einschlusskriterien in der Studie EV-302 waren:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch dokumentiertes, inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom. Patienten mit squamöser oder sarkomatoider Zelldifferenzierung oder gemischten Zelltypen sind geeignet. 2. Die Patienten müssen nach Einschätzung des Prüfarztes eine messbare Erkrankung nach RECIST v1.1-Kriterien aufweisen. <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit vorheriger Strahlentherapie müssen eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 aufweisen, die außerhalb des Bestrahlungsfeldes liegt oder die seit Abschluss der Strahlentherapie ein eindeutiges Fortschreiten gezeigt hat. 3. Die Patienten dürfen keine vorherige systemische Therapie des lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinoms erhalten haben. Dabei gelten folgende Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten eines Rezidivs > 12 Monate nach neoadjuvanter Chemotherapie • Auftreten eines Rezidivs nach einer Zystektomie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie, sofern das Rezidiv >12 Monate nach Abschluss der Therapie aufgetreten ist. 4. Die Patienten müssen für eine Cisplatin- oder Carboplatin-haltige Chemotherapie nach Urteil des Prüfarztes geeignet sein. <ul style="list-style-type: none"> • Patienten gelten als nicht für Cisplatin geeignet und erhalten Carboplatin, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ – GFR < 60 ml/min, aber ≥ 30 ml/min (gemessen mit der Cockcroft-Gault-Formel, MDRD oder 24-Stunden-Urin) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit einer GFR ≥ 50 ml/min und keinen anderen Kriterien für die Untauglichkeit von Cisplatin können nach dem klinischen Urteil des Prüfarztes als Cisplatin-geeignet betrachtet werden. ○ ECOG- oder WHO-Performance-Status von 2 ○ Audiometrischer Hörverlust nach NCI CTCAE Grad ≥ 2 ○ Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III 5. Die Patienten müssen 18 Jahre oder älter sein. 6. Archiviertes Tumorgewebe eines muskelinvasiven Urothelkarzinoms oder eine Biopsie eines metastasierten Urothelkarzinoms muss vor der Randomisierung für die PD-L1-Untersuchung bereitgestellt werden. Wenn keine adäquate Tumorprobe aus dem Archiv verfügbar oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auswertbar ist, kann eine neue Biopsieprobe entnommen werden.</p> <p>7. Die Patienten müssen einen ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2 aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem ECOG-Performance Status von zwei müssen außerdem folgende Kriterien erfüllen: Hämoglobin ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, dürfen keine NYHA-Klasse III aufweisen. <p>8. Die Patienten müssen anhand bestimmter Basislaborwerte eine angemessene hämatologische und organische Funktion aufweisen (eine detaillierte Auflistung der Laborwerte findet sich im Studienprotokoll).</p> <p>9. Eine weibliche Patientin im gebärfähigen Alter ist definiert als jede Frau, die als Frau geboren wurde, die Menarche erlebt hat und die sich keiner chirurgischen Sterilisation (z. B. Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie, bilaterale Oophorektomie) unterzogen hat oder die Menopause noch nicht abgeschlossen hat. Die Menopause ist klinisch definiert als eine zwölfmonatige Amenorrhoe bei einer Person über 45 Jahren, die keine anderen biologischen, physiologischen oder pharmakologischen Ursachen hat. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen die folgenden Bedingungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sie müssen sich verpflichten, während der Studie und für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht zu versuchen, schwanger zu werden. • Sie müssen einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest innerhalb von einem Tag vor der Verabreichung der Studienmedikation vorweisen. Weibliche Patienten mit falsch-positiven Ergebnissen und dokumentiertem Nachweis eines negativen Schwangerschaftsstatus sind zur Teilnahme berechtigt. • Wenn sie heterosexuell aktiv sind, müssen sie ab dem Screening während des gesamten Studienzeitraums und für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation konsequent hochwirksame Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von weniger als 1 % anwenden. • Weibliche Patienten müssen sich verpflichten, ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation nicht zu stillen oder Eizellen zu spenden. <p>10. Ein männlicher Patient, der Kinder zeugen kann, ist definiert als jeder männlich geborene Mann, der sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hat (z. B. Vasektomie, gefolgt von einem klinischen Test, der die Wirksamkeit des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verfahrens belegt). Männliche Patienten, die Kinder zeugen können, müssen die folgenden Bedingungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sie dürfen ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation keine Spermien spenden. Männliche Patienten werden über das negative Risiko für die Fortpflanzungsfunktion und die Fruchtbarkeit durch die Studienbehandlung informiert. Vor der Behandlung sollte den männlichen Patienten geraten werden, sich über die Erhaltung der Fruchtbarkeit und die Kryokonservierung von Spermia zu informieren. • Sie müssen konsequent hochwirksame Verhütungsmethoden mit einer Versagensrate von weniger als 1 % anwenden, und zwar ab dem Screening und während des gesamten Studienzeitraums sowie mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation. • Männliche Patienten mit einer schwangeren oder stillenden Partnerin müssen während des gesamten Studienzeitraums und für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine von zwei Verhütungsmöglichkeiten zur Verhinderung einer sekundären Exposition gegenüber Samenflüssigkeit konsequent anwenden. <p>11. Die Patienten müssen nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme unterschreiben.</p> <p>Die Ausschlusskriterien in der Studie EV-302 waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die eine vorherige Behandlung mit Enfortumab Vedotin oder anderen MMAE (<i>Monomethyl auristatin E</i>)-basierten Antikörper-Wirkstoff Konjugat (ADCs, <i>Antibody-drug Conjugate</i>) erhalten haben. 2. Patienten, die eine Vorbehandlung mit PD-(L)-1-Inhibitoren für eine maligne Erkrankung erhalten haben, einschließlich UC im Frühstadium, definiert als <i>Programmed Cell Death Protein 1</i> (PD-1)- Inhibitor oder PD-L1-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Durvalumab oder Avelumab). 3. Patienten, die zuvor eine Behandlung mit einem Wirkstoff erhalten haben, der auf einen anderen stimulierenden oder co-hemmenden T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (einschließlich, aber nicht beschränkt auf CD137-Agonisten, CTLA-4-Inhibitoren oder OX-40-Agonisten). 4. Patienten, die eine Krebsbehandlung mit Chemotherapie, Biologika oder Prüfpräparaten erhalten haben, die nicht anderweitig durch die Ausschlusskriterien 1-3 verboten ist und die nicht vier Wochen vor der ersten Dosis der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung abgeschlossen ist (eine laufende hormonelle/antihormonelle Behandlung, z. B. bei Brustkrebs, ist zulässig, vorausgesetzt, der Patient ist gemäß Ausschlusskriterium 14 geeignet).</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Patienten, die an einem unkontrollierten Diabetes leiden. Definiert als HbA1c $\geq 8\%$ oder HbA1c 7% bis $< 8\%$ mit begleitenden Diabetes Symptomen (Polyurie oder Polydipsie), die nicht anderweitig erklärt werden können. 6. Patienten mit einer Lebenserwartung < 12 Wochen. 7. Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie Grad 2 oder höher. 8. Patienten mit aktiven ZNS-Metastasen. Patienten mit behandelten ZNS-Metastasen können an der Studie teilnehmen, wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind: <ol style="list-style-type: none"> a. Die ZNS-Metastasen waren mindestens vier Wochen vor dem Screening klinisch stabil und die Baseline-Scans zeigen keine Anzeichen für neue oder vergrößerte Metastasen, b. Der Patient erhält eine stabile Dosis von ≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent für mindestens zwei Wochen (falls eine Steroidbehandlung Behandlung angezeigt ist) und c. Der Patient leidet nicht an einer leptomeningealen Erkrankung. 9. Patienten mit anhaltender klinisch signifikanter Toxizität im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung (einschließlich Strahlentherapie oder Operation), die nicht auf \leq Grad 1 abgeklungen oder zum Baselinewert zurückgegangen sind. 10. Patienten, die derzeit eine systemische antimikrobielle Behandlung wegen einer aktiven Infektion (viral, bakterielle oder Pilzinfektion) zum Zeitpunkt der Randomisierung erhalten. Eine routinemäßige antimikrobielle Prophylaxe ist erlaubt. 11. Patienten mit einer aktiven Hepatitis B, Hepatitis C oder Humanes Immundefizienz Virus (HIV)-Infektion. Tests auf Hepatitis B und Hepatitis C sind erforderlich, wenn die Gesundheitsbehörde des Landes dies vorschreibt. Patienten, die wegen einer Hepatitis-C-Infektion kurativ behandelt wurden, sind zugelassen, wenn sie ein dauerhaftes virologisches Ansprechen von zwölf Wochen nachweisen können. 12. Es liegt eine bekannte Infektion mit HIV vor. 13. Patienten mit Erkrankungen, die hohe Dosen von Steroiden (> 10 mg/Tag von Prednison oder Äquivalent) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erfordern, sind ausgeschlossen. Inhalative oder topische Steroide sind zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Physiologische Ersatzdosen von Kortikosteroiden sind bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz erlaubt.</p> <p>14. Patienten mit einer Vorgeschichte einer anderen invasiven bösartigen Erkrankung innerhalb von drei Jahren vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder Anzeichen einer Restkrankheit aus einer früheren diagnostizierten bösartigen Erkrankung. Patienten mit Nicht-Melanom-Hautkrebs oder einem Karzinom in situ jeglicher Art (wenn eine vollständige Resektion durchgeführt wurde) sind zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Vorgeschichte von Prostatakrebs (T2NXMX oder niedriger mit Gleason-Score ≤ 7), der mindestens ein Jahr vor Studienbeginn definitiv (chirurgisch oder mit Strahlentherapie) behandelt wurde, ist akzeptabel, sofern der Patient als prostatakrebsfrei gilt und die folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, müssen seit > 1 Jahr und beim Screening einen nicht nachweisbaren Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Wert aufweisen. ○ Patienten, die sich einer Bestrahlung unterzogen haben, müssen eine PSA-Verdopplungszeit von mehr als einem Jahr aufweisen (basierend auf mindestens drei Werten, die im Abstand von mehr als einem Monat bestimmt wurden) und einen Gesamt-PSA-Wert, der nicht den Phoenix-Kriterien für ein biochemisches Rezidiv entspricht (d. h. < 2,0 ng/ml über Nadir). ○ Patienten mit unbehandeltem Niedrig-Risiko-Prostatakrebs (Gleason-Score ≤ 6) unter aktiver Überwachung mit einer PSA-Verdopplungszeit von > 1 Jahr (basierend auf mindestens drei Werten, die im Abstand von > 1 Monat bestimmt wurden) sind ebenfalls geeignet. <p>15. Patienten mit einer dokumentierten Vorgeschichte eines zerebralen vaskulären Ereignisses (Schlaganfall oder transitorische ischämischen Attacke), instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt oder kardialen Symptomen, die innerhalb von sechs Monaten vor der Randomisierung der NYHA-Klasse IV entsprechen.</p> <p>16. Patienten, die innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung eine Strahlentherapie erhalten haben. Die Patienten müssen sich vor Beginn der Studienbehandlung von der Toxizität der Behandlung ausreichend erholt haben.</p> <p>17. Patienten, die sich innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung einer größeren Operation unterzogen haben. Die Patienten müssen sich vor Beginn der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung von den eventuellen Komplikationen des Eingriffs ausreichend erholt haben.</p> <p>18. Patienten mit bekannter schwerer (\geq Grad 3) Überempfindlichkeit gegen einen der in der Arzneimittelformulierung von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab enthaltenen Hilfsstoffe (einschließlich Histidin, Trehalose-Dihydrat und Polysorbat 20) oder Patienten mit bekannter schwerer (\geq Grad 3) Überempfindlichkeit gegen den vom Prüferarzt für die Studienbehandlung ausgewählten Platinwirkstoff oder Gemcitabin.</p> <p>19. Patienten mit aktiver Keratitis oder Hornhautgeschwüren. Patienten mit oberflächlicher punktierter Keratitis sind zulässig, wenn die Erkrankung nach Ansicht des Prüferarztes angemessen behandelt wird.</p> <p>20. Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte, die in den letzten zwei Jahren eine systemische Behandlung erforderte (d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten).</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Eine Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin, physiologische Kortikosteroidersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz) gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig. b. Die kurzzeitige (< sieben Tage) Anwendung von systemischen Kortikosteroiden ist zulässig, wenn sie als Standardbehandlung angesehen wird. c. Patienten mit Vitiligo, Psoriasis, Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose oder abgeklungenem Asthma/Atopie in der Kindheit werden nicht ausgeschlossen. d. Patienten, die intermittierend Bronchodilatoren, inhalative Steroide oder lokale Steroidinjektionen benötigen, werden nicht ausgeschlossen. e. Patienten mit Hypothyreose, die durch Hormonersatz stabil ist, oder mit Sjögren-Syndrom werden nicht ausgeschlossen. <p>21. Patienten mit einer Vorgeschichte von idiopathischer Lungenfibrose, organisierender Lungenentzündung, medikamenteninduzierter Pneumonitis, idiopathischer Pneumonitis oder Anzeichen einer aktiven Pneumonitis auf dem Screening-Thorax-CT-Scan.</p> <p>22. Patienten, die bereits eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Transplantation eines massiven Körperorgans erhalten haben.</p> <p>23. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung einen attenuierten Lebendimpfstoff erhalten haben.</p> <p>24. Patienten mit aktiver Tuberkulose.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>25. Patienten mit einer anderen medizinischen Grunderkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigen würde, die geplante Behandlung und Nachsorge zu erhalten oder zu vertragen. Bekannte psychiatrische Störungen oder Drogenmissbrauch. Störungen, die die Zusammenarbeit mit den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Seagen Inc., 21823 30th Drive SE, Bothell, WA 98021, USA IND Sponsor: Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD), 2375 Waterview Drive, Northbrook, IL 60062, USA Collaborator: Merck Sharp & Dohme LLC (MSD), Rahway, NJ, USA</p> <p>Die Studie wurde an über 180 Studienorten durchgeführt unter anderem in den Vereinigten Staaten, Kanada, den Niederlanden, Belgien, Frankreich, Spanien, Ungarn, Italien, der Schweiz, Tschechien, dem Vereinigten Königreich, Dänemark, Polen, Deutschland, Argentinien, Australien, Singapur, Thailand, Russland, Japan, Südkorea, China, Taiwan, Türkei und Israel.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung der Interventionen: Alle Interventionen werden in 21-tägigen Zyklen verabreicht:</p> <p>Behandlungsarm A: Enfortumab Vedotin: 1,25 mg/kg über 30 Minuten an Tag 1 und Tag 8 innerhalb jedes Zyklus. Pembrolizumab: 200 mg über 30 Minuten an Tag 1 (30 Minuten nach Enfortumab Vedotin)</p> <p>Behandlungsarm B: Gemcitabin: 1000 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 innerhalb jedes Zyklus. Cisplatin: 70 mg/m² an Tag 1 über eine Stunde oder Dosierung gemäß der Fachinformation des jeweiligen Landes. Carboplatin: AUC 4,5 oder 5 an Tag 1 über eine Stunde oder Dosierung gemäß der Fachinformation des jeweiligen Landes.</p> <p>Alle Interventionen werden intravenös verabreicht. Enfortumab Vedotin sollte nicht als Bolusinfusion verabreicht werden. Es kann für eine unbegrenzte Anzahl von Zyklen verabreicht werden, bis ein im Protokoll definierter Grund für die Unterbrechung der Behandlung vorliegt.</p> <p>Die gewichtsbezogene Dosierung basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht des Patienten. Die Dosis muss angepasst werden für Patienten, die eine $\geq 10\%$ige Gewichtsveränderung gegenüber dem Baselinewert oder dem vorherigen Zyklus aufweisen. Das Gewicht der Patienten muss während aller relevanten Bewertungsfenster erfasst werden, wie im Zeitplan beschrieben, sowie gemäß den institutionellen Standards.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Ausnahme von der gewichtsabhängigen Dosierung von Enfortumab Vedotin gilt für Patienten mit einem Gewicht von mehr als 100 kg; für diese Personen wird die Dosis auf 100 kg bezogen. Die maximale Dosis der Studie beträgt 125 mg.</p> <p>Die Patienten sollten während der Verabreichung von Enfortumab Vedotin und für mindestens 60 Minuten nach der Infusion während der ersten drei Zyklen beobachtet werden. Alle unterstützenden Maßnahmen, die einer optimalen Patientenversorgung entsprechen, sollten während der gesamten Studie gemäß den institutionellen Standards durchgeführt werden.</p> <p>Die Infusionsstelle sollte während und nach der Verabreichung engmaschig auf Rötungen, Schwellungen, Schmerzen und Infektionen überwacht werden, dies während und zu jedem Zeitpunkt nach der Verabreichung. Die Patienten sollten angewiesen werden, Rötungen oder Unwohlsein unverzüglich zum Zeitpunkt der Verabreichung oder nach der Infusion zu melden. Bei Patienten mit schwierigem peripheren Venenzugang oder bei denen das Risiko einer Paravasation besteht (z. B. eingeschränkte Venenauswahl, kleine oder fragile Venen, lokale Neuropathien oder Lymphödeme), sollte die Platzierung eines zentralen Venenports oder Katheters in Betracht gezogen werden. Bei der Verabreichung von Chemotherapeutika werden die institutionellen Richtlinien und Vorkehrungen zur Vermeidung von Paravasaten befolgt.</p> <p>Im Falle von einer Paravasation von Enfortumab Vedotin sollte(n) das/die Kombinationspräparat(e) bis zur Konsultation und bis zur weiteren Diskussion mit dem medizinischen Betreuer/Sponsor nicht verabreicht werden.</p> <p>Pembrolizumab wird für eine maximale Dauer von 35 Zyklen verabreicht.</p> <p>Cisplatin wird mit angemessener Vor- und Nachhydratation in einer Dosis von 70 mg/m² an Tag 1 jedes dreiwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion gemäß den institutionellen Standards verabreicht. Cisplatin kann für maximal sechs Zyklen verabreicht werden.</p> <p>Die gewichtsabhängige Dosierung von Cisplatin richtet sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht der Patienten. Eine Dosisanpassung muss vorgenommen werden, wenn Patienten eine $\geq 10\%$ ige Gewichtsveränderung gegenüber dem Baselinewert oder dem vorherigen Zyklus aufweisen. Das Gewicht der Patienten muss während aller relevanten Bewertungsfenster wie im Prüfplan beschrieben sowie gegebenenfalls gemäß den institutionellen Standards gemessen werden. Andere Dosisanpassungen bei Veränderungen des Körpergewichts $< 10\%$ sind gemäß den institutionellen Standards zulässig.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Carboplatin wird mit angemessener Vor- und Nachhydratation für maximal sechs Zyklen verabreicht.</p> <p>Die empfohlene Carboplatin-Dosis ist für eine angestrebte AUC von 4,5 mg/ml pro Minute berechnet nach der Calvert-Formel; Carboplatin-Dosis in mg = AUC × (GFR + 25).</p> <p>Die Dosierung von Carboplatin basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht und dem geschätzten CrCl-Wert des Patienten an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus. Wenn sich der Leistungsstatus oder die Nierenfunktion eines Patienten während der Behandlung mit der Carboplatin-haltigen Therapie so verbessert, dass der Patient für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie in Frage kommt, ist ein einmalige Umstellung von Carboplatin auf Cisplatin für die verbleibenden Zyklen erlaubt, wenn der Prüfarzt dies für angemessen hält. Tritt bei dem Patienten ein unerwünschtes Ereignis durch Cisplatin auf, was eine weitere Behandlung verhindert, ist ein Wechsel zurück zu Carboplatin nicht zulässig und die platinhaltige Chemotherapie muss abgebrochen werden. Ein Wechsel wegen mangelndem Ansprechen oder Fortschreiten der Erkrankung ist nicht zulässig.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Dualer primärer Endpunkt:</p> <p>Vergleich des OS und des PFS der Kombinationstherapie Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab mit der Kombinationstherapie mit Gemcitabin + platinhaltiger Chemotherapie.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen (<i>Objective Response Rate</i>; ORR) • Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>, DOR) • Krankheitskontrolle (<i>Disease Control Rate</i>; DCR) • Schmerzmessung, schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden • Mittlere Veränderung des schlimmsten Schmerzes • Zeit bis zur Schmerzprogression (<i>Time to PainProgression</i>; TTPP) • Gesundheitszustand (EQ-5D-5L, VAS) • Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität • Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Art, Häufigkeit, Zusammenhang, Schweregrad von UE ○ Art, Häufigkeit und Schweregrad von Laboranomalien ○ Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt wurden 886 Patienten in die ITT-Population randomisiert, 442 Patienten in die Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab Behandlungsgruppe und 444 Patientinnen in die platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin Behandlungsgruppe im Verhältnis 1:1.</p> <p>Die ursprünglich geplante Stichprobengröße der Studie wurde so festgelegt, dass sie für jeden der primären Endpunkte eine statistische Power von mindestens 90 % bietet, bei einem allokierten Alpha von 0,005 (2-seitig) für PFS und 0,045 (2-seitig) für OS.</p> <p>Für den Endpunkt OS sind 489 Ereignisse erforderlich, um mit einem Log-Rank-Test bei einem Alphaniveau von 0,045 (zweiseitig) eine 93 % ige statistische Power zum Nachweis einer HR von 0,73 zu erreichen, unter Berücksichtigung einer Zwischenanalyse bei etwa 72,8 % der angestrebten Anzahl von Ereignissen. Folgende Annahmen liegen zugrunde:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die OS-Kurven folgen einer stückweisen Exponentialverteilung mit einer reduzierten Hazard Rate (50 % der ursprünglichen Rate) ab 24 Monaten; 2. Das HR für das OS ist 0,73 zwischen Arm A und Arm B; 3. Das mediane OS in Arm B beträgt 15,3 Monate; 4. Der Einschlusszeitraum beträgt 30 Monate; 5. Die jährliche Rate an Dropouts beträgt 5 %. <p>Für den Endpunkt PFS sind 526 Ereignisse erforderlich, um eine statistische Power von 90 % zum Nachweis eines HR von 0,70 bei einem Alphaniveau von 0,005 (zweiseitig) unter folgenden Annahmen zu erreichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Kurven des PFS folgen einer stückweisen Exponentialverteilung mit einer reduzierten Hazard-Rate (20 % der ursprünglichen Rate) ab 15 Monaten; 2. das HR für das PFS beträgt 0,70 zwischen Arm A und Arm B; 3. das mediane PFS in Arm B beträgt 7 Monate; 4. Der Einschlusszeitraum beträgt 30 Monate; 5. Die jährliche Rate an Dropouts beträgt 5 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studienbehandlung wurde aus einem der folgenden Gründe abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiten der Erkrankung (BICR-bestätigte oder klinische Progression) • Bestätigtes Fortschreiten der Erkrankung gemäß iRECIST nach Beurteilung durch den Prüfarzt bei Patienten im Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab-Behandlungsarm • Auftreten von UE • Schwangerschaft

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Prüfarztes • Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie • Entscheidung des Patienten die nicht mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen verbunden sind • Studienabbruch durch Sponsor • Abschluss der Studienbehandlung • Andere Gründe, die nicht mit aufgetretenen unerwünschten Ereignissen verbunden sind <p>Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, blieben zur Nachuntersuchung in der Studie, es sei denn, sie zogen die Einwilligung zurück.</p> <p>Die Patienten wurden aus einem der folgenden Gründe von der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten • Abbruch der Studie durch den Sponsor • Lost to follow-up • Tod
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden anhand der folgenden Stratifikationsfaktoren stratifiziert und in einem Verhältnis 1:1 in den Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab-Arm oder in den Behandlungsarm mit der Platin-basierten Therapie + Gemcitabin randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-Eignung (geeignet oder nicht geeignet) • PD-L1-Expression (niedrig [CPS < 10] oder hoch [CPS ≥ 10]) • Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch folgende Maßnahmen im Laufe der Studie sichergestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuteilung in die Behandlungsgruppen durch IRT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen unverblindeten Statistiker erstellt, die Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgte durch IRT.
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?	In dieser Studie wird der Interventionsarm (Enfortumab Vedotin +s Pembrolizumab) mit dem Kontrollarm der Standardtherapie (platinhaltige Chemotherapie + Gemcitabin) verglichen. Da der Kontrollarm Wirkstoffe enthält, die im Versuchsarm nicht enthalten sind, wäre eine Verblindung bei der Placebo-Kontrolle schwierig und könnte die Beurteilung überlappender Toxizitäten erschweren. Aus diesem Grund wird die Studie als offene Studie durchgeführt. Obwohl es sich um eine offene Studie handelt, sind zur Wahrung der Studienintegrität Analysen oder Zusammenfassungen nach Behandlungszuweisung für die Zwecke der IDMC-Überwachung geplant und werden von einem externen Anbieter durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen: ITT Analysis Set: Die ITT-Analyse umfasst alle randomisierten Patienten. Die Patienten wurden entsprechend dem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm analysiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Der Behandlungsarm C (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab + Cisplatin oder Carboplatin) wurde im Rahmen des Amendment 2 aus der Studie genommen. Patienten, die nach dem ursprünglichen Protokoll oder des Amendment 1 in Arm C randomisiert wurden, wurden in die ITT-Analyse einbezogen. Wirksamkeitsanalysen wurden jedoch nur für die Arme A und B durchgeführt. Die Wirksamkeitsdaten für Arm C wurden aufgrund des geringen Stichprobenumfangs in Listings aufgeführt. Response Evaluable Set: Das Response Evaluable Set umfasst alle randomisierten Patienten, die zu Beginn der Studie eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 aufweisen. Die Patienten wurden entsprechend dem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm analysiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die Gruppe mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auswertbarem Ansprechen wurde für die primäre Analyse der ansprechbezogenen Endpunkte verwendet, z. B. ORR, DCR und DOR.</p> <p>Safety Analysis Set: Ins Safety Analysis Set wurden alle Patienten einbezogen, die eine beliebige Menge der Studienbehandlung erhalten haben. Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Wenn ein Patient während eines Teils des Behandlungszeitraums eine falsche Studienbehandlung erhalten hat, wurde der Patient unter der Behandlung mit der größeren Anzahl von Zyklen analysiert. Patienten, die in Arm C behandelt wurden, wurden in die Sicherheitsanalysen einbezogen.</p> <p>PRO Analysis Set: Das PRO Analysis Set umfasst alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge an Studienmedikation erhalten und mindestens eine PRO-Bewertung zu Studienbeginn durchgeführt haben. Die Patienten wurden entsprechend dem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm analysiert. Das PRO Analysis Set wurde für PRO-Analysen verwendet, sofern nicht anders angegeben</p> <p>Enfortumab Vedotin Pharmakokinetik Analysis Set: Das Enfortumab Vedotin Pharmakokinetik Analysis Set umfasst alle Patienten, die eine beliebige Menge Enfortumab Vedotin erhalten haben und von denen mindestens eine Blutprobe entnommen und auf die Enfortumab Vedotin- und MMAE-Konzentration untersucht wurde. Entsprechende Aufzeichnungen über den Zeitpunkt der Verabreichung und der Probenentnahme müssen ebenfalls verfügbar sein. Das Enfortumab Vedotin Pharmakokinetik Analysis Set wurde für alle Analysen der Pharmakokinetik von Enfortumab Vedotin verwendet.</p> <p>Statistische Methoden:</p> <p>Es wurden deskriptive Statistiken vorgelegt, die die Anzahl der Beobachtungen, den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das Minimum, das Maximum, das 25. und 75. Perzentil für kontinuierliche Variablen sowie die Häufigkeiten und Prozentsätze für kategoriale Variablen umfassen. Sofern nicht anders angegeben, werden die KI auf dem 2-seitigen 95 %-Niveau berechnet.</p> <p>Für das Gesamtansprechen (z. B. ORR) wurde das zweiseitige exakte 95 %-KI nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Für Endpunkte, bei denen die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses relevant ist, wurde die mediane Überlebenszeit mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet; die zugehörigen 95 %-KI wurden auf der Grundlage der komplementären log-log-Transformation berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur Beschreibung des Behandlungseffekts werden ein Hazard Ratio zwischen Arm A und Arm B und dessen 95 %-KI mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells unter Kontrolle der Stratifikationsfaktoren geschätzt.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen:</p> <p>Die primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS wurde anhand des ITT-Analysesets analysiert. ORR, DCR und DOR wurden anhand des Response Evaluable Sets analysiert.</p> <p>Für die primären Endpunkte OS und PFS wurde ein nach Randomisierungsfaktoren stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, um den Interventionsarm mit dem Kontrollarm zu vergleichen. Das geschätzte HR und die entsprechenden 95 %-KI aus dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell wurden ebenfalls dargestellt. Die mediane Überlebenszeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zusammen mit den geschätzten Kurven und den entsprechenden 95 %-KI nach Behandlungsarm angegeben. Ähnliche Schätzmethoden wurden für die anderen Endpunkte der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses verwendet. Die DOR wurde für Patienten mit bestätigtem Ansprechen (vollständiges Ansprechen oder teilweises Ansprechen gemäß RECIST v1.1) nach der Kaplan-Meier-Methode deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die ORR und die DCR wurden für jeden Behandlungsarm auf der Grundlage der nach Ansprechen auswertbaren Gruppe geschätzt. Zusätzlich wurde der p-Wert zwischen den Behandlungsarmen unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests und unter Kontrolle der Randomisierungsstratifikationsfaktoren angegeben.</p> <p>Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße der Patienten, die Enfortumab Vedotin + Platin + Pembrolizumab (Arm C: 11 Patienten) erhalten, wurde nur eine Auflistung der Wirksamkeitsdaten für Patienten vorgelegt, die in diesen Behandlungsarm randomisiert wurden.</p> <p>PRO Analysen:</p> <p>Deskriptive Analysen für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und BPI-SF wurden mit dem PRO Analysis Sets durchgeführt. Die PRO-basierten sekundären Endpunkte Zeit bis zur Schmerzprogression (<i>Time to Pain Progression</i>, TTPP) und die mittlere Veränderung der schlimmsten Schmerzen in Woche 26 gegenüber dem Baselinewert werden hierarchisch getestet, wenn OS, PFS und ORR statistisch signifikant waren.</p> <p>TTPP:</p> <p>Die TTPP war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem ein Patient eine Schmerzprogression</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfährt. Eine Schmerzprogression war definiert als entweder ein Anstieg von zwei oder mehr Punkten gegenüber dem Baselinewert bei Frage 3 des BPI-SF oder der Beginn einer neuen opioiden Schmerzmedikation. Die TTPP wurde mit Hilfe eines stratifizierten Log-Rank-Tests zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe verglichen. Es wurden Kaplan-Meier-Kurven und der Median der TTPP mit 95 % KI dargestellt.</p> <p>Mittlere Veränderung des Schmerzes:</p> <p>Anhand der BPI-SF-Frage 3 wird die mittlere Veränderung der schlimmsten Schmerzen gegenüber dem Baselinewert für jeden Beurteilungszeitpunkt nach dem Baselinewert für Arm A und Arm B berechnet. Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen wird verwendet, um die minimalen mittleren Veränderungswerte und die Unterschiede zwischen Arm A und Arm B zu schätzen. Der Unterschied in der mittleren Veränderung gegenüber dem Baselinewert zwischen den Behandlungsarmen in Woche 26 wird auf statistische Signifikanz geprüft.</p> <p>Safety Analyse:</p> <p>Alle Safety Analysen wurden anhand des Safety Analysis Sets durchgeführt.</p> <p>Behandlungsdauer:</p> <p>Die Behandlungsdauer wurde zusammengefasst und aufgelistet. Die Behandlungsdauer, die Anzahl der Zyklen, die Gesamtdosis und die Dosisintensität wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>UE:</p> <p>Eine tabellarische Übersicht über alle UE mit einer Auflistung der Anzahl und Häufigkeit von UE, behandlungsbedingten UE, UE des Grades 3 und höher, SUE, behandlungsbedingten SUE, UE, die zu Todesfällen führen, und UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen, wurde dargestellt. SUE wurden als behandlungsbedingt definiert, wenn sie nach der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation neu auftraten oder sich verschlimmerten oder bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung für SUE in den Armen A und C. SUE wurden nach MedDRA, SOC, PT Schweregrad und Beziehung zur Studienmedikation aufgelistet und zusammengefasst. Im Falle des mehrfachen Auftretens derselben UE mit demselben bevorzugten Begriff bei einem Patienten, wurde das UE einmal als Ereignis gezählt. Die Häufigkeit von UE wurde nach PT und Behandlungsgruppe tabellarisch erfasst. UE, die zum vorzeitigen Absetzen der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation führen, wurden auf die gleiche Weise zusammengefasst und aufgelistet.</p> <p>Todesfälle und SUE: SUE wurden in der gleichen Weise wie alle UE aufgelistet und zusammengefasst. Ereignisse mit tödlichem Ausgang wurden aufgelistet.</p> <p>Klinische Labor Ergebnisse: Für Laborwerte (z. B. Hämatologie) konnten zusammenfassende Statistiken der tatsächlichen Werte und der Veränderung gegenüber dem Baselinewert je nach geplantem Visite vorgelegt werden. Laborverschiebungstabellen wurden auch nach Behandlungsgruppe bereitgestellt. Die Laborwerte wurden auch mit dem Grad gemäß NCI CTCAE v4.03 aufgeführt und gekennzeichnet, wenn die Werte außerhalb des normalen Referenzbereichs lagen.</p> <p>Andere Safety Analysen: Vital Parameter: Alle Vital Parameter wurden pro Patient und Visite aufgezählt.</p> <p>ECOG-Status: Veränderung von der Baseline zum besten und schlechtesten Ergebnis nach der Baseline können tabellarisch erfasst werden.</p> <p>EKG: Eine Liste pro Patient wurde erstellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Als unterstützende Analysen wurden für die Endpunkte PFS, OS und ORR die folgenden Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Region (Nordamerika, Europa, Rest der Welt) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Ethnie (weiß, nicht-weiß) • ECOG-Performancestatus bei Studienbeginn (0, 1-2) • Viszerale Metastasen vs. nur Lymphknotenmetastasen • Ursprungsort der primären Erkrankung (oberer Trakt, unterer Trakt) • Nierenfunktion (normal, leicht, mittelschwer, schwer) • Stratifikationsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Status der Lebermetastasen (ja, nein) ○ PD-L1-Expression (niedrig (CPS < 109, hoch (CPS ≥ 10)) ○ Cisplatin-Eignung (geeignet, nicht geeignet)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Insgesamt gaben 1297 Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme. Insgesamt wurden 897 Patienten in die Behandlungsarme (Arm A, Arm B und Arm C) randomisiert. 11 Patienten wurden in den Behandlungsarm C randomisiert (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab + Platinhaltige Therapie), bevor dieser Arm für die Rekrutierung geschlossen wurde. 886 Patienten bilden die ITT mit den Behandlungsarmen A und B. 442 Patienten wurden in den Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab Behandlungsarm randomisiert und 444 Patienten in den Behandlungsarm der Platinhaltige Therapie + Gemcitabin. 440 bzw. 433 dieser Patienten erhielten eine Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>Die Anteile der behandelten Patienten und Gründe für einen eventuellen Behandlungsabbruch in beiden Behandlungsgruppen können der Darstellung des Patientenflusses entnommen werden.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) 897 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 886 Patienten bilden die ITT, davon erhielten 442 Patienten, eine Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab und 444 Patienten eine Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie + Gemcitabin (11 Patienten befanden sich im Behandlungsarm C, der gestoppt wurde (siehe Amendment 2)).</p> <p>c) alle Patienten, die in der ITT enthalten sind, wurden in der Analyse der primären Endpunkte berücksichtigt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Darstellung des Patientenflusses.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><u>Beschreibung der Schlüsseldaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienstart: 30.03.2020 • Primärer Datenschnitt (finale Analyse): 08.08.2023 • Geschätztes Studienende: 30.09.2027
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endet fünf Jahre nach Aufnahme des letzten Patienten bzw. wenn keine Patienten mehr in der Nachbeobachtung verbleiben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		
Quellen: (10-12)		

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

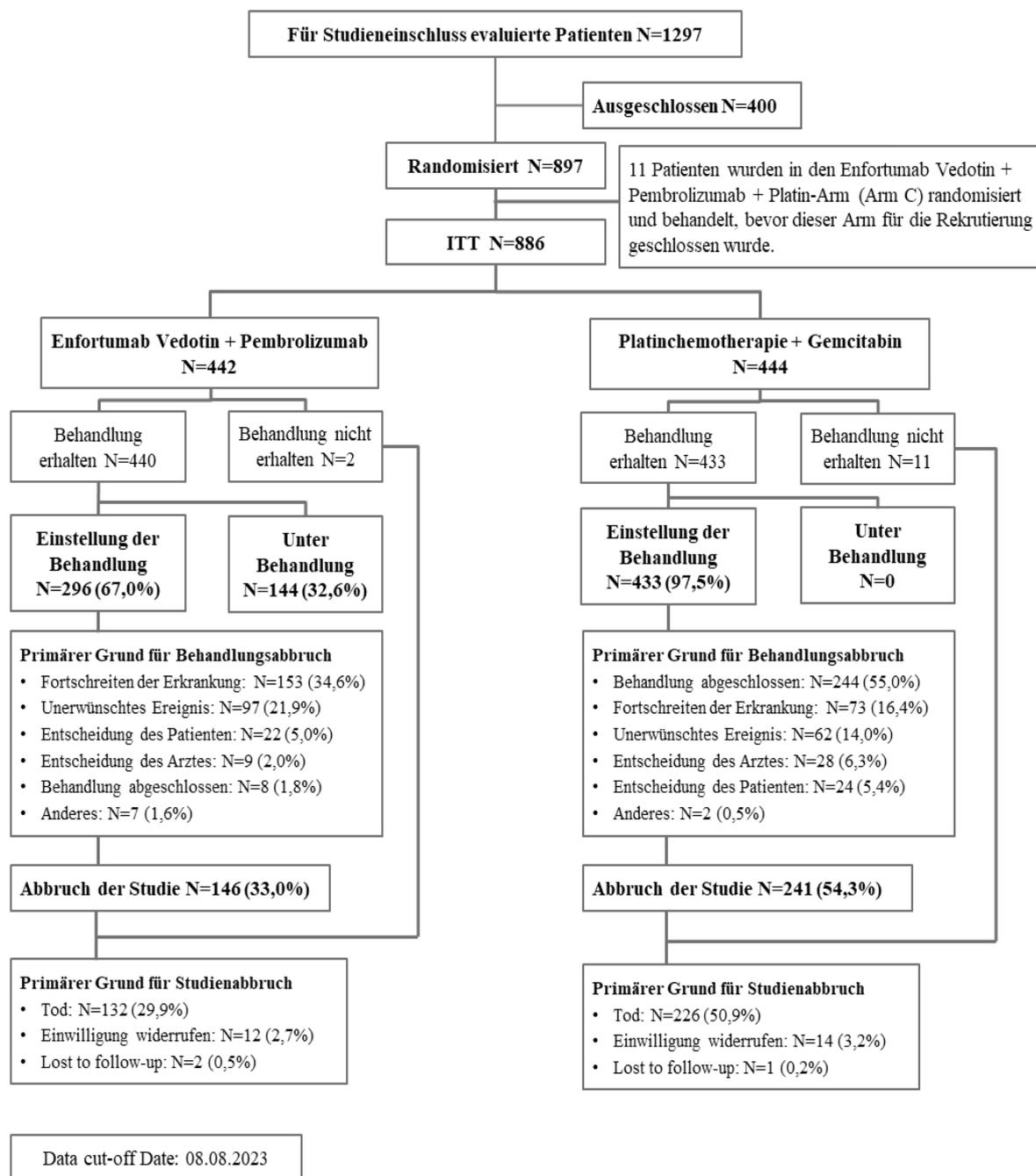


Abbildung 68: Darstellung des Patientenflusses in der Studie EV-302 nach CONSORT

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 4-125: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EV-302

Studie: EV-302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht EV-302: 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	A
Studienprotokoll EV-302: 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	B
Statistischer Analyseplan EV-302: 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	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine offene, zweiarmige, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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:

Aufgrund der unterschiedlichen Vergabe der Studienmedikationen handelt es sich bei der Studie EV-302 um eine offene Studie, bei der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Vergabe der Studienmedikationen handelt es sich bei der Studie EV-302 um eine offene Studie, bei der weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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 hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie EV-302 handelt es sich um eine offene Studie, in der weder die Patienten noch die Prüfer verblindet waren. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu minimieren, wurde der Zugriff auf die Daten unter Berücksichtigung der Behandlungszuordnung eingeschränkt und dokumentiert. Die Analyse wurde durch ein IDAC durchgeführt und die Ergebnisse der Analyse wurden durch das IDMC überprüft.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfer verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar 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:

Die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT1) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüffärzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT1) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Für die Beurteilung einer radiologischen Progression nach BICR liegen klar definierte Kriterien nach RECIST v1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität - Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Ansprechen erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT1) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Für die Beurteilung einer radiologischen Progression nach BICR liegen klar definierte Kriterien nach RECIST v1.1 vor, weshalb nicht von einer potenziellen Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ansprechen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Schmerzen (BPI-SF)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Schmerzen (BPI-SF) erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT1) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schmerzen (BPI-SF) aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität - Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT1) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT1) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D-5L VAS aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT1) und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind (mITT2). Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 aufgrund der subjektiven Bewertung der Patienten und der Kenntnis der Studienmedikation als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfärzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, umgesetzt durch die beiden Analysesets mSAF1 und mSAF2. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (UE) als niedrig eingestuft.

• **Endpunkt: Nicht schwere unerwünschte Ereignisse**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfer verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Nicht schwere unerwünschte Ereignisse erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, umgesetzt durch die beiden Analysesets mSAF1 und mSAF2. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nicht schwere unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, umgesetzt durch die beiden Analysesets mSAF1 und mSAF2. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, umgesetzt durch die beiden Analysesets mSAF1 und mSAF2. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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:

Die Auswertung des Endpunkts Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, umgesetzt durch die beiden Analysesets mSAF1 und mSAF2. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Phase III-Studie, in der weder Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren.

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) erfolgte anhand zweier Teilpopulationen, Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind und Patienten, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, umgesetzt durch die beiden Analysesets mSAF1 und mSAF2. Da die Stratifizierung der Randomisierung nach der Platineignung erfolgte, hat diese getrennte Auswertung keine Auswirkung auf das ITT-Prinzip. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die fehlende Verblindung hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Kenntnis der Studienmedikation die Klassifizierung der UE nicht beeinflusst. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
