

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-98

Version: 1.0

Stand: 20.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1910

DOI: 10.60584/A24-98

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.09.2024

Interne Projektnummer

A24-98

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-98>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-98>.

Schlagwörter

Enfortumab Vedotin, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT04223856

Keywords

Enfortumab Vedotin, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT04223856

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Alfred Marenbach.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Nadia Abu Rajab
- Dorothee Ehlert
- Katharina Hirsch
- Katrin Nink
- Veronika Schneck
- Dorothea Sow
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Enfortumab Vedotin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinbasiert Chemotherapie infrage kommen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin (in Kombination mit Pembrolizumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.09.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.5
I Abbildungsverzeichnis	I.8
I Abkürzungsverzeichnis	I.15
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.16
I 2 Fragestellung.....	I.37
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.39
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.39
I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)	I.40
I 3.2.1 Studiendesign	I.45
I 3.2.2 Behandlung im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39	I.47
I 3.2.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation	I.49
I 3.2.4 Relevanz der chinesischen Kohorte.....	I.54
I 3.2.5 Datenschnitte	I.54
I 3.2.6 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.55
I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	I.58
I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1).....	I.58
I 4.1.1 Patientencharakteristika	I.58
I 4.1.2 Angaben zum Studienverlauf	I.61
I 4.1.3 Folgetherapien.....	I.63
I 4.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.66
I 4.1.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.67
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.67
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.67
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.73
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.76
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.86
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.90
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.90
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.97

I 5	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)	I.100
I 5.1	Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2).....	I.100
I 5.1.1	Patientencharakteristika	I.100
I 5.1.2	Angaben zum Studienverlauf	I.103
I 5.1.3	Folgetherapien.....	I.105
I 5.1.4	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.108
I 5.1.5	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.108
I 5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.109
I 5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte	I.109
I 5.2.2	Verzerrungspotenzial.....	I.110
I 5.2.3	Ergebnisse.....	I.112
I 5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.121
I 5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.125
I 5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.125
I 5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.133
I 6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.136
I 7	Literatur	I.137
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.140
I Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven.....	I.141
I Anhang B.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin-geeignet)	I.141
I Anhang B.1.1	Mortalität	I.141
I Anhang B.1.2	Morbidität	I.143
I Anhang B.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.149
I Anhang B.1.4	Nebenwirkungen	I.155
I Anhang B.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist.....	I.168
I Anhang B.2.1	Mortalität	I.168
I Anhang B.2.2	Morbidität	I.170
I Anhang B.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.178
I Anhang B.2.4	Nebenwirkungen	I.183
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.193
I Anhang C.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	I.194

**I Anhang C.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-
basierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)I.202**

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte AnwendungI.210

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.....	I.17
Tabelle 3: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.36
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.....	I.37
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin	I.40
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin.....	I.41
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin	I.44
Tabelle 8: Angaben zu Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39 (Datenschnitt 1) gemäß Angabe des pU in Modul 4 A	I.50
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin	I.56
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	I.59
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	I.62
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	I.64
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin.....	I.67
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	I.69
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	I.74
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	I.77

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	I.87
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	I.91
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	I.98
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.101
Tabelle 21: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.104
Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	I.106
Tabelle 23: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	I.109
Tabelle 24: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.111
Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.113
Tabelle 26: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.122
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	I.127
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	I.134
Tabelle 29: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.136
Tabelle 30: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	I.194
Tabelle 31: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	I.198

Tabelle 32: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	I.199
Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	I.200
Tabelle 34: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.202
Tabelle 35: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	I.205
Tabelle 36: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	I.206
Tabelle 37: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	I.208

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.141
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.142
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.142
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.143
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.143
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.144
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre.....	I.144
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre.....	I.145
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.145
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.146
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.146
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.147
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.147

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.148
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.148
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.149
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.149
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.150
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre	I.150
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre	I.151
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.151
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.152
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.152
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.153
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre	I.153
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre	I.154

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen	I.154
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen	I.155
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.155
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.156
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.156
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.157
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.157
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)I.	158
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung	I.158
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.159
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung.....	I.159
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.160
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.160
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.161
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.161
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)I.	162

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.162
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre.....	I.163
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre.....	I.163
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.164
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.164
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.165
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.165
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.166
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	I.166
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	I.167
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.168
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.169
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.169
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.170
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.170

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen	I.171
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen	I.171
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.172
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen.....	I.172
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer	I.173
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.173
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.174
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.174
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.175
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.175
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.176
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen.....	I.176
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen	I.177

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.177
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.178
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.178
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.179
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.179
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen	I.180
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer	I.180
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.181
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen	I.181
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer	I.182
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.182
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.183
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.183
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs () der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	I.184
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet). I.	I.184

Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).	I.185
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.185
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.186
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung	I.186
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).	I.187
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung	I.187
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.188
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.188
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).	I.189
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.189
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.190
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.190
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.191
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.191
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Nierenschädigung (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	I.192

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CPS	combined positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NYHA	New York Heart Association
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin (in Kombination mit Pembrolizumab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (im Folgenden Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und		
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^c	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ^d gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU benennt für Fragestellung 1 Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) und für Fragestellung 2 Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin), jeweils gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind), als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit jeweils der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Relevanz der vom pU vorgelegten Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung

Der pU identifiziert für beide Fragestellungen die RCT EV-302 / KN-A39 (SGN22E-003) zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin). Die Vergleichstherapie in der Studie

EV-302 / KN-A39 stellt keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war. Die Ergebnisse der Studie lassen sich allerdings für die vorliegenden Fragestellungen interpretieren. Dies wird im Folgenden erläutert.

Da die eingeschlossene Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant ist, werden fragestellungsübergreifende Charakteristika im Folgenden übergeordnet beschrieben. Fragestellungsspezifische Charakteristika sind für Fragestellung 1 und für Fragestellung 2 anschließend jeweils separat beschrieben.

Studiendesign

Die Studie EV-302 / KN-A39 ist eine laufende, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre, wobei auch eine squamöse oder sarkomatoide Zelldifferenzierung oder gemischte Zelltypen zulässig waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten haben.

Vor Randomisierung wurde die Cisplatin-Eignung beurteilt. Als ungeeignet galt Cisplatin für Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min, aber ≥ 30 ml/min
 - nach prüfärztlichem Ermessen konnten Patientinnen und Patienten als Cisplatin-geeignet eingestuft werden, wenn sie eine GFR ≥ 50 ml/min aufwiesen und keines der weiteren Kriterien erfüllten
- ECOG-PS oder Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Performance-Status von 2
- audiometrischer Hörverlust nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 2
- Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III

Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nach diesen Kriterien nicht geeignet war, wurde bei Randomisierung in den Vergleichsarm der Studie eine Behandlung mit Carboplatin + Gemcitabin zugewiesen. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie CTCAE-Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen. Somit entsprechen die angewandten Kriterien zur Beurteilung der Cisplatin-Eignung im Kontext der Studie EV-302 / KN-A39 den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie.

In die Studie wurden insgesamt 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (N = 442) oder Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (N = 444) zugeteilt. Eine Behandlung mit Cisplatin wurde bei insgesamt 482 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) als geeignet und bei insgesamt 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) als nicht geeignet beurteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet oder ungeeignet), Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression (combined positive Score [CPS] ≥ 10 oder < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Der Stratifizierungsfaktor Cisplatin-Eignung entspricht der Unterteilung in die relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 (Cisplatin geeignet) und Fragestellung 2 (Cisplatin ungeeignet) der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Bezüglich der Behandlung im Vergleichsarm der Studie bestehen jedoch verschiedene Unsicherheiten, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden.

Co-primäre Endpunkte der Studie EV-302 / KN-A39 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Behandlung im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39

Behandlung mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin ist für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, nicht zugelassen. Allerdings ist sie nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig. Die Anwendung von Carboplatin + Gemcitabin entsprach im Wesentlichen den Maßgaben der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Für die Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin ergeben sich hingegen Abweichungen von der Fachinformation, die im Folgenden beschrieben werden.

Länge der Behandlungszyklen mit Cisplatin + Gemcitabin

Die Fachinformation von Gemcitabin sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kombination mit Cisplatin eine Zykluslänge von 28 Tagen mit Gabe von 1000 mg/m²

Körperoberfläche Gemcitabin an den Zyklustagen 1, 8 und 15 vor. Cisplatin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben.

In der Studie EV-302 / KN-A39 betrug die Zykluslänge 21 Tage mit Gabe von 1000 mg/m² Gemcitabin an den Zyklustagen 1 und 8. Die Zykluslänge entspricht somit für Cisplatin + Gemcitabin nicht der Zulassung. Dadurch ist bezogen auf Gemcitabin die Dosis je Zyklus bzw. die kumulative Dosis geringer als durch die Zulassung vorgesehen, bezogen auf Cisplatin wird die Dosis in kürzeren Abständen gegeben.

Insgesamt ist unklar, wie sich diese Abweichung auf Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. In der vorliegenden Situation stellt diese Unsicherheit die Relevanz der Studie EV-302 / KN-A39 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage, trägt jedoch zu einer reduzierten Aussagesicherheit bei.

Maximale Anzahl der Behandlungszyklen mit Cisplatin + Gemcitabin

Im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39 war die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin abweichend von den Vorgaben der Fachinformation auf eine maximale Behandlungsdauer von 6 Zyklen begrenzt. Gemäß Fachinformation ist jedoch keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin; die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt im Anwendungsgebiet 4 bis 6 Zyklen platinbasierter Chemotherapie. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Begrenzung der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin auf maximal 6 Zyklen keine relevante Einschränkung der Studie EV-302 / KN-A39 darstellt.

Möglichkeit eines einmaligen Behandlungswechsels zwischen Cisplatin und Carboplatin

Im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39 war nach prüfärztlichem Ermessen ein einmaliger Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin (bei Auftreten einer akuten Nierenschädigung, die während der Behandlung mit Cisplatin nicht abklang) bzw. von Carboplatin zu Cisplatin (bei Verbesserung des Leistungsstatus oder der Nierenfunktion in einem Ausmaß, dass eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kam) erlaubt. Ein Wechsel aufgrund mangelnden Ansprechens oder eines Fortschreitens der Erkrankung war in beiden Fällen nicht zulässig.

Gemäß der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ein Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin nicht vorgesehen. Es liegen keine konkreten Informationen dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin erfolgte. Es wird aber in der vorliegenden Situation davon ausgegangen, dass ein entsprechender Behandlungswechsel allenfalls bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten

erfolgte, sodass in der vorliegenden Situation nicht davon ausgegangen wird, dass dies eine relevante Abweichung von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinie, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin (Fragestellung 1) bzw. Carboplatin + Gemcitabin (Fragestellung 2) festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. In der Studie EV-302 / KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab konnte allerdings nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden.

In der Studie EV-302 / KN-A39 haben gemäß Angabe des pU in Modul 4 A nur 34,7 % (Fragestellung 1) bzw. 23,8 % (Fragestellung 2) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der jeweiligen relevanten Teilpopulation eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten. Insgesamt stellt dies zunächst keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

Der pU macht in Modul 4 A seines Dossiers allerdings weitere Angaben zum Einsatz von Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39. Dabei lässt sich anhand der Angaben des pU zwischen den folgenden 3 Gruppen von Patientinnen und Patienten differenzieren:

- 1) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich war und die Avelumab erhalten haben
- 2) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU nicht möglich war
- 3) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich war und die dennoch kein Avelumab erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist gemäß pU bei allen Patientinnen und Patienten umgesetzt, die entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben oder bei denen diese begründet nicht möglich war. Dies sind für Fragestellung 1 167 / 242 (69 %) Patientinnen und Patienten und für Fragestellung 2 149 / 202 (74 %) Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der jeweils relevanten Teilpopulation (eigene Berechnung)

anhand der Angaben des pU). Diese Angaben sind weitgehend sachgerecht. Aus den Angaben des pU geht jedoch auch hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese gemäß Angaben des pU möglich und damit auch angezeigt gewesen wäre (Fragestellung 1: 69 / 242 [29 %], Fragestellung 2: 48 / 202 [24 %]).

Der pU argumentiert in Modul 4 A seines Dossiers, dass die Studie EV-302 / KN-A39 dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab geeignet sei. Dafür führt er folgende Gründe an:

- Zum einen sei die Chemotherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer platinhaltigen Chemotherapie in den beiden für Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen adäquat umgesetzt.
- Zum anderen sei eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß Studiendesign von Studienbeginn an nicht ausgeschlossen gewesen, wobei die Zulassung der Erhaltungstherapie mit Avelumab erst im Studienverlauf erfolgt sei. Im Amendment 4 zum Studienprotokoll sei konkretisiert und spezifiziert worden, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Abbruch einer platinhaltigen Chemotherapie gemäß aktueller Fachinformation und abhängig von prüfärztlicher Einschätzung und lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden konnte.
- Darüber hinaus unterteilt der pU Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich war und die Avelumab dennoch nicht erhalten haben, in 2 Gruppen: Patientinnen und Patienten, die zum vorliegenden Datenschnitt bereits verstorben sind und solche, die überlebt haben. Danach sind in Fragestellung 1 48 / 69 (70 %) und in Fragestellung 2 30 / 48 (63 %) Patientinnen und Patienten dieser Gruppe noch am Leben und haben damit gemäß pU das zu diesem Datenschnitt bestmögliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht. Das heißt, auch mit einer Avelumab-Erhaltungstherapie hätten diese Patientinnen und Patienten kein besseres Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreichen können.

Die Argumentation des pU sowie sein Vorgehen, Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorzulegen, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach seiner Einschätzung infrage kam und bei denen sie entweder umgesetzt oder nicht umgesetzt wurde, ist grundsätzlich geeignet, um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung zu beurteilen. Es ergeben sich jedoch zu der Aufteilung mehrere Punkte, die einer Kommentierung bedürfen.

Definition der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Avelumab

Gemäß Fachinformation ist Progressionsfreiheit nach platinbasierter Chemotherapie die einzige Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab. Der pU geht hingegen davon

aus, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab auch bei Patientinnen und Patienten nicht möglich war, die < 4 Zyklen platinbasierter Chemotherapie abgeschlossen haben oder bei denen innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie ein Krankheitsprogress oder Tod aufgetreten ist. Diese Einschränkung der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Avelumab begründet der pU anhand der Einschlusskriterien der RCT JAVELIN Bladder 100, die als maßgebliche Evidenz der Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie im Anwendungsgebiet zugrunde lag und die auch zur Nutzenbewertung von Avelumab herangezogen wurde.

Gemäß den Einschlusskriterien der RCT JAVELIN Bladder 100 galten folgende Voraussetzungen für den Einsatz von Avelumab, die über die Vorgaben der Fachinformation hinausgehen:

- 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin erhalten
- 4 bis 10 Wochen vergangen seit Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie

Der Einsatz von mindestens 4 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin vor Beginn einer Erhaltungstherapie mit Avelumab entspricht dabei aktuellen Leitlinienempfehlungen.

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten in der Studie EV-302 / KN-A39 mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie macht der pU keine Angaben dazu, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Die Fachinformation enthält dabei keine Vorgabe zu einem Zeitfenster oder Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie, zu dem eine Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen werden soll. Daher wäre gemäß Fachinformation auch ein Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Progressionsfreiheit unmittelbar nach Abschluss der platinbasierten Chemotherapie möglich. Das Zeitfenster in der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 war als 4 bis 10 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie definiert, sodass auch gemäß dieser Definition ein früherer Einsatz von Avelumab als 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie möglich gewesen wäre. Dadurch, dass der pU für den in der Studie JAVELIN Bladder 100 vorgegebenen Zeitraum von 4 bis 10 Wochen bei seiner Definition mit 10 Wochen die maximal mögliche Zeit anlegt, ist unklar, bei vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten. Da dieses Kriterium des pU aber nur auf 3,7 % der für Fragestellung 1 und 7,4 % der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation zutrifft, spielt dieser Aspekt insgesamt nur eine untergeordnete Rolle.

Fehlende Informationen zum Einsatz von Avelumab

Der pU geht bei seiner Argumentation davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie EV-302 / KN-A39 unter anderem bei Patientinnen und Patienten umgesetzt ist, bei denen eine Erhaltungstherapie gemäß den Kriterien des pU möglich war und die Avelumab erhalten haben. Avelumab war jedoch nicht Teil der Studienmedikation, sondern konnte gemäß Studienplanung nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden. Nach Studienbeginn am 30.03.2020 und Zulassung von Avelumab in der europäischen Union am 21.01.2021 wurde mit Amendement 4 des Studienprotokolls am 11.11.2021 die Möglichkeit der Erhaltungstherapie mit Avelumab (nach prüfärztlichem Ermessen und bei lokaler Verfügbarkeit) explizit beschrieben; mit Amendment 7 vom 30.11.2022 wurde konkretisiert, dass der Einsatz von Avelumab gemäß lokaler Fachinformation erfolgen soll. Es fehlen aber konkrete Angaben zum Einsatz von Avelumab, insbesondere vor dem Amendment vom 30.11.2022. Es ist unklar, ob die Vorgaben der in Deutschland geltenden Fachinformation für Avelumab, beispielsweise zur Dosierung, eingehalten wurden. Ebenso bleibt unklar, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde. Auch für Patientinnen und Patienten, die Avelumab erhalten haben, ist daher unklar, ob ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre und ob sie von diesem profitiert hätten.

Patientinnen und Patienten, die Avelumab nicht erhalten haben und verstorben sind

Bezogen auf Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU infrage kam, die jedoch Avelumab nicht erhalten haben und verstorben sind, legt der pU 3 Sensitivitätsanalysen vor, um die Konsequenzen der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben bei diesen Patientinnen und Patienten zu adressieren. Diese Analysen werden insgesamt als sachgerecht betrachtet, um diesen Punkt zu adressieren, sodass sich daraus keine zusätzliche Unsicherheit ergibt.

Fazit und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 in Bezug auf die Erhaltungstherapie mit Avelumab unvollständig umgesetzt, da aus den Angaben des pU hervorgeht, dass nur bei 69 % der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie bei 74 % der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgt ist oder eine solche für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kam. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der jeweils relevanten Teilpopulation hat keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten, obwohl diese gemäß Angabe des pU möglich gewesen wäre (Fragestellung 1: 69 / 242 [29 %]; Fragestellung 2: 48 /

202 [24 %], eigene Berechnung). Zudem liegen wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben verschiedene Unsicherheiten im Hinblick auf die vom pU vorgelegten Angaben vor.

Die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 können auf Grundlage der vom pU vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen trotz der beschriebenen Unsicherheiten für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung interpretiert werden. Die Konsequenzen, die sich aus der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben, wurden für die Nutzenbewertung auf Endpunktebene geprüft.

Die Aussagekraft der Studie ist insbesondere aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab jedoch eingeschränkt. Zudem tragen die oben geschilderten Abweichungen von der Fachinformation bei der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin im Vergleichsarm zur Einschränkung der Aussagesicherheit in Fragestellung 1 bei. Daher können auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 für Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Dossierbewertung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet)

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig und für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39 Unsicherheiten insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Studie können in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch interpretiert werden, die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Bewertung ist allerdings reduziert. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nur Auswertungen über einen deutlich verkürzten Zeitraum vor, der im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie, jedoch nicht den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet, sowie im Interventionsarm nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt. Diese verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm trägt zu einer eingeschränkten

Aussagesicherheit bei und begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Auch in den 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt daher auch erhalten, wenn von der maximalen Situation ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt haben. In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. Daher lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht quantifizieren.

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Appetitverlust (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Er ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

körperliche Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und Metastasen vor. Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) und Diarrhö (schwere UEs)

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) und Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab

Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1: Cisplatin geeignet)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Für die Mortalität beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Insbesondere für die Endpunkte der Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen auf einen verkürzten Zeitraum und bilden nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung ab und somit im Vergleichsarm lediglich den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab, sowie im Interventionsarm lediglich die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sich jedoch nicht quantifizieren lässt, da sich die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihres Ausmaßes unterscheiden. Darüber hinaus zeigen sich Vorteile bei einzelnen Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere bei der Gesamtrate der schweren UEs. Demgegenüber stehen Nachteile bei verschiedenen spezifischen UEs, insbesondere bei schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UEs.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen beziehen sich dabei nur auf einen verkürzten Zeitraum von ca. 6 Monaten. Da jedoch ein hoher Anteil der Ereignisse bereits in diesem Zeitraum auftritt, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nicht infrage gestellt wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig und für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39 Unsicherheiten insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Studie können in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch interpretiert werden, die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Bewertung ist allerdings reduziert. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nur Auswertungen über einen deutlich verkürzten Zeitraum vor, der im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie, jedoch nicht den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet, sowie im Interventionsarm nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt. Diese verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm trägt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit und begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Auch in den 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt daher auch erhalten, wenn von der maximalen Situation ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt haben. In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist dabei sowohl in der Hauptanalyse als auch in allen Sensitivitätsanalysen erheblich.

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Männer nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Verstopfung (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit viszerale Metastasen als auch für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Rollenfunktion und emotionale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Männer jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Obstipation (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Obstipation (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2: Cisplatin ungeeignet)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Für die Mortalität beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Insbesondere für die Endpunkte der Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen auf einen verkürzten Zeitraum und bilden nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung ab und somit im Vergleichsarm lediglich den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab, sowie im Interventionsarm lediglich die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sowohl in der Hauptanalyse als auch in allen Sensitivitätsanalysen erheblich ist. Darüber hinaus zeigen sich Vorteile bei einzelnen Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere bei der Gesamtrate der schweren UEs. Demgegenüber stehen Nachteile bei verschiedenen spezifischen UEs, insbesondere bei schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UEs.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen beziehen sich dabei nur auf einen verkürzten Zeitraum von ca. 6 Monaten. Da jedoch ein hoher Anteil der Ereignisse bereits in diesem Zeitraum auftritt, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nicht infrage gestellt wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen

Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab.

Tabelle 3: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und			
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^d	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ^e gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen (ECOG-PS ≥ 2 in der jeweils relevanten Teilpopulation: Fragestellung 1: 4 [2 %] vs. 2 [1 %]; Fragestellung 2: 11 [5 %] vs. 9 [4 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>e. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use ordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (im Folgenden Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und		
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^c	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ^d gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU benennt für Fragestellung 1 Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) und für Fragestellung 2 Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden Carboplatin + Gemcitabin), jeweils gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind), als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit jeweils der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enfortumab Vedotin (Stand zum 25.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 25.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 22.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 25.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Enfortumab Vedotin (letzte Suche am 17.10.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde für beide Fragestellungen keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Relevanz der vom pU vorgelegten Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung

Der pU identifiziert für beide Fragestellungen die RCT EV-302 / KN-A39 (SGN22E-003) zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin). Auf Basis dieser Studie leitet der pU einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 stellt zwar keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, da für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen war. Die Ergebnisse der Studie lassen sich allerdings für die vorliegenden Fragestellungen interpretieren (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2).

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
SGN22E-003 (EV302 / KN-A39 ^c)	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)

Da die eingeschlossene Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant ist, werden fragestellungsübergreifende Charakteristika im Folgenden übergeordnet beschrieben. Fragestellungsspezifische Charakteristika sind für Fragestellung 1 in Abschnitt I 4.1 und für Fragestellung 2 in Abschnitt I 5.1 beschrieben.

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EV-302 / KN-A39	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit bisher unbehandeltem ^b nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ für die eine platinbasierte Chemotherapie^d infrage kommt ▪ mit ECOG-PS ≤ 2^e 	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (N = 442) Cisplatin / Carboplatin ^d + Gemcitabin (N = 444) Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin + Cisplatin / Carboplatin (N = 11) ^f davon relevante Teilpopulationen: <u>Fragestellung 1 (Cisplatin geeignet)^g</u> Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (n = 240) Cisplatin + Gemcitabin (n = 242) <u>Fragestellung 2 (Cisplatin ungeeignet)^g</u> Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (n = 202) Carboplatin + Gemcitabin (n = 202)	Screening: 42 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, prüfärztliche Entscheidung, Patientenwunsch, Beginn einer Folgetherapie, Studienende oder maximal 6 Zyklen Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin ^h oder 35 Zyklen Pembrolizumab Beobachtung ⁱ : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	183 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Tschechische Republik, Ungarn, USA 03/2020–laufend Datenschnitte: 08.08.2023 (Interimsanalyse) ^j 06.09.2024 (Finaler OS-Datenschnitt) ^k	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>b. Keine vorangegangene systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms außer adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie, sofern das Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie aufgetreten war.</p> <p>c. Histologisch bestätigter Krebs der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre; squamöse oder sarkomatoide Differenzierung oder gemischte Zelltypen waren zulässig. Nach prüfärztlicher Einschätzung musste die Erkrankung gemäß RECIST v1.1 messbar sein.</p> <p>d. Vor Randomisierung wurde nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes anhand von im Protokoll definierten Kriterien geprüft, ob für eine Patientin / einen Patienten eine Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin geeignet war.</p> <p>e. Bei einem ECOG-PS von 2 mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein: Hämoglobin ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min und keine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III</p> <p>f. Initial waren in der Studie 3 Behandlungsarme geplant (Arm A: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab; Arm B: Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin; Arm C: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab + Cisplatin / Carboplatin). Behandlungsarm C wurde mit Protokoll-Amendment 2 vom 12.08.2020 aufgrund neuer klinischer Erkenntnisse beendet. Insgesamt wurden 11 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab + Cisplatin / Carboplatin zugeteilt, bevor dieser Arm für die Rekrutierung geschlossen wurde. Dieser Studienarm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt.</p> <p>g. Cisplatin galt als ungeeignet für Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: (1) GFR < 60 ml/min, aber ≥ 30 ml/min (gemessen anhand der Cockcroft-Gault-Formel, MDRD oder 24-Stunden-Urin; nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes konnten Patientinnen und Patienten als Cisplatin-geeignet eingestuft werden, wenn sie eine GFR ≥ 50 ml/min aufwiesen und keines der weiteren Kriterien erfüllten); (2) ECOG-PS von 2; (3) Audiometrischer Hörverlust (CTCAE-Grad ≥ 2); (4) Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>h. Im Anschluss an die platinbasierte Chemotherapie war bei progressionsfreien Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß aktueller Fachinformation und nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes möglich, sofern der Wirkstoff lokal verfügbar war.</p> <p>i. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>j. Die Interimsanalyse (finale PFS-Analyse) war geplant für den Zeitpunkt, zu dem 526 PFS-Ereignisse oder 356 Todesfälle eingetreten waren, je nachdem, welches Ereignis später eintrat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 359 OS-Ereignisse eingetreten. Für den Fall statistischer Signifikanz der Ergebnisse zum Gesamtüberleben war dieser Datenschnitt als finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert.</p> <p>k. Eine finale OS-Analyse war geplant für den Zeitpunkt, zu dem 489 Todesfälle eingetreten waren, sofern das OS im Rahmen der Interimsanalyse (finale PFS-Analyse) nicht signifikant war. Obwohl die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt bereits signifikant waren, wurde dieser Datenschnitt von der FDA angefordert [7] und durchgeführt [8]. Gemäß FDA wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse im April 2025 vorliegen.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EV-302 / KN-A39	Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg (maximal 125 mg) i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus + Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus für maximal 35 Zyklen	platinbasierte Chemotherapie für maximal 6 Zyklen ^a : Cisplatin 70 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder Carboplatin AUC von 4,5 oder 5 mg/ml/min i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus + Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF i. v., an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfortumab Vedotin: Dosisreduktion^b auf 1 mg/kg oder 0,75 mg/kg oder Dosisunterbrechung bei Toxizität erlaubt ▪ Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt; Unterbrechung bei Toxizität erlaubt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ platinbasierte Chemotherapie: Dosisreduktion um 25 % oder Dosisunterbrechung bei Toxizität erlaubt ▪ Gemcitabin: Dosisanpassungen gemäß Fachinformation oder institutionellem Standard erlaubt
	Erlaubte Vorbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ definitive Strahlentherapie, sofern nach Abschluss der Strahlentherapie eine messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 außerhalb des Bestrahlungsfelds oder eine eindeutige Progression der Erkrankung vorlag 	
	Nicht erlaubte Vorbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine vorherige systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms^c ▪ Enfortumab Vedotin oder andere MMAE-basierte Antikörper-Wirkstoff-Konjugate ▪ PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren (einschließlich Atezolizumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Durvalumab, Avelumab) zur Behandlung jeglicher Krebserkrankung einschließlich des Urothelkarzinoms im Frühstadium ▪ jegliche Therapie, die auf einen anderen stimulierenden oder ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist (einschließlich CD137-Agonisten, CTLA-4-Inhibitoren oder OX-40-Agonisten) ▪ jegliche Krebstherapie mit Chemotherapeutika, Biologika oder Prüfpräparaten < 4 Wochen vor Studienbeginn 	
	Erlaubte Begleitbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ operative Resektion mit kurativer Intention ▪ Antiemetika, G-CSF (ab Tag 9 eines Zyklus), Insulin, CYP3A4-Inhibitoren, P-Glycoprotein-Inhibitoren, Impfungen^d, antimikrobielle Mittel ▪ angemessene Vor- und Nachhydratation im Vergleichsarm ▪ Prämedikation zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen ▪ Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Transfusionen^e ▪ Langzeitanwendung von Prednison oder eines Äquivalents (≤ 10 mg/Tag); langfristige Anwendung inhalativer oder topischer Steroide^f 	
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische antineoplastische Therapie^g ▪ jegliche sonstige Immuntherapie, Chemotherapie, Prüfpräparate, Strahlentherapie^h ▪ Lebendimpfstoffe^d 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Beinhaltet Cisplatin- oder Carboplatin-haltige Chemotherapie. Vor Randomisierung wurde nach Einschätzung der Prüfvärztin / des Prüfvarztes anhand folgender im Protokoll definierter Kriterien geprüft, ob eine Therapie mit Cisplatin für die Patientin / den Patienten geeignet war: Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 < 60 ml/min), audiometrischer Hörverlust CTCAE-Grad \geq 2, ECOG-PS von 2 und / oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen. Im Anschluss an die platinbasierte Chemotherapie war bei progressionsfreien Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß aktueller Fachinformation und nach Einschätzung der Prüfvärztin / des Prüfvarztes möglich, sofern der Wirkstoff lokal verfügbar war.</p> <p>b. Nach einer erforderlichen Dosisreduktion war eine Re-eskalation um eine Dosisstufe erlaubt (d. h. bei einer Dosisreduktion auf 0,75 mg/kg konnte eine Re-eskalation auf 1 mg/kg erfolgen) sofern die aufgetretene Toxizität keine Unterbrechung der Studienmedikation erforderte und diese wieder dem Baseline-Wert oder einem CTCAE-Grad \leq 1 entsprach. Trat die Toxizität erneut auf, war eine erneute Eskalation nicht erlaubt. Bei kornealer Toxizität mit CTCAE-Grad \geq 2 war eine Re-eskalation nicht erlaubt.</p> <p>c. Mit folgenden Ausnahmen: neoadjuvante Chemotherapie mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Therapie oder adjuvante Chemotherapie nach einer Zystektomie mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Therapie</p> <p>d. Kein Lebendimpfstoff \geq 30 Tage vor Randomisierung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>e. Zur Behandlung von Enfortumab Vedotin-bedingter Toxizität</p> <p>f. Nur für Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm. Eine höhere Dosis Prednison (oder eines Äquivalents) war erlaubt, sofern die Anwendung auf den für die Behandlung einer akuten Erkrankung erforderlichen Zeitraum begrenzt war.</p> <p>g. mit Ausnahme einer adjuvanten hormonellen Therapie zur Behandlung von lokalem Brust- oder Prostatakrebs, welcher bereits definitiv behandelt worden war</p> <p>h. Die palliative Strahlentherapie zur Behandlung stabiler symptomatischer Nicht-Ziel-Knochenläsionen war erlaubt.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; CYP: Cytochrom P450; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

I 3.2.1 Studiendesign

Die Studie EV-302 / KN-A39 ist eine laufende, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom der Harnblase, des Nierenbeckens, der Harnleiter oder der Harnröhre, wobei auch eine squamöse oder sarkomatoide Zelldifferenzierung oder gemischte Zelltypen zulässig waren. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group

Performance Status (ECOG-PS) ≤ 2 aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms erhalten haben. Eine vorherige neoadjuvante Chemotherapie oder adjuvante Chemotherapie nach Zystektomie jeweils mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss der Therapie war zulässig. Patientinnen und Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems waren ausgeschlossen, für diese liegen keine Daten vor.

Vor Randomisierung wurde die Cisplatin-Eignung beurteilt. Als ungeeignet galt Cisplatin für Patientinnen und Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min, aber ≥ 30 ml/min
 - nach präärztlichem Ermessen konnten Patientinnen und Patienten als Cisplatin-geeignet eingestuft werden, wenn sie eine GFR ≥ 50 ml/min aufwiesen und keines der weiteren Kriterien erfüllten
- ECOG-PS oder Weltgesundheitsorganisation(WHO)-Performance-Status von 2
- audiometrischer Hörverlust nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 2
- Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III

Patientinnen und Patienten, für die Cisplatin nach diesen Kriterien nicht geeignet war, wurde bei Randomisierung in den Vergleichsarm der Studie eine Behandlung mit Carboplatin + Gemcitabin zugewiesen. Patientinnen und Patienten mit anhaltender sensorischer oder motorischer Neuropathie CTCAE-Grad 2 oder höher waren von der Studie ausgeschlossen. Somit entsprechen die angewandten Kriterien zur Beurteilung der Cisplatin-Eignung im Kontext der Studie EV-302 / KN-A39 den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie [9].

In die Studie wurden insgesamt 886 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (N = 442) oder Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin (N = 444) zugeteilt. Eine Behandlung mit Cisplatin wurde bei insgesamt 482 Patientinnen und Patienten (Interventionsarm: n = 240, Vergleichsarm: n = 242) als geeignet und bei insgesamt 404 Patientinnen und Patienten (Interventions- und Vergleichsarm: jeweils n = 202) als nicht geeignet beurteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Cisplatin-Eignung (geeignet oder ungeeignet), Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression (combined positive Score [CPS] ≥ 10 oder < 10) und Lebermetastasen (vorhanden oder nicht vorhanden). Der Stratifizierungsfaktor Cisplatin-Eignung entspricht der Unterteilung in die relevanten Teilpopulationen für Fragestellung 1 (Cisplatin geeignet) und Fragestellung 2 (Cisplatin ungeeignet) der vorliegenden Dossierbewertung.

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [10,11]. Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin war in der Studie zeitlich nicht eingeschränkt. Die Behandlung erfolgte bis zu einer Krankheitsprogression, 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. Die Behandlung mit Pembrolizumab war hingegen abweichend von den Vorgaben der Fachinformation auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 24 Monate) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [11]. In der Studie EV-302 / KN-A39 erreichten in der Gesamtpopulation im Interventionsarm zum vorgelegten Datenschnitt jedoch nur 8 (2 %) Patientinnen und Patienten die 35 Behandlungszyklen. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten wird nicht davon ausgegangen, dass die Beschränkung auf maximal 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab eine relevante Einschränkung der Behandlung darstellt.

Bezüglich der Behandlung im Vergleichsarm der Studie bestehen jedoch verschiedene Unsicherheiten, die in den folgenden Abschnitten I 3.2.2 und I 3.2.3 beschrieben werden.

Co-primäre Endpunkte der Studie EV-302 / KN-A39 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Als patientenrelevante weitere Endpunkte wurden Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

I 3.2.2 Behandlung im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39

Behandlung mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Die Behandlung im Vergleichsarm erfolgte mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin gemäß der in Tabelle 7 beschriebenen Schemata. Die Therapie mit Carboplatin + Gemcitabin ist für Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, nicht zugelassen. Allerdings ist sie nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig [12]. Die Anwendung von Carboplatin + Gemcitabin entsprach im Wesentlichen den Maßgaben der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie. Für die Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin ergeben sich hingegen Abweichungen von der Fachinformation, die im Folgenden beschrieben werden.

Länge der Behandlungszyklen mit Cisplatin + Gemcitabin weicht von Fachinformation ab

Die Fachinformation von Gemcitabin sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kombination mit Cisplatin eine Zykluslänge von 28 Tagen mit Gabe von 1000 mg/m² Körperoberfläche Gemcitabin an den Zyklustagen 1, 8 und 15 vor [13]. Cisplatin wird gemäß

Fachinformation in einer Dosis von 70 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 nach Gemcitabin oder am Tag 2 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus gegeben [13].

In der Studie EV-302 / KN-A39 betrug die Zykluslänge 21 Tage mit Gabe von 1.000 mg/m² Gemcitabin an den Zyklustagen 1 und 8. Die Zykluslänge entspricht somit für Cisplatin + Gemcitabin nicht der Zulassung. Dadurch ist bezogen auf Gemcitabin die Dosis je Zyklus bzw. die kumulative Dosis geringer als durch die Zulassung vorgesehen, bezogen auf Cisplatin wird die Dosis in kürzeren Abständen gegeben.

Insgesamt ist unklar, wie sich diese Abweichung auf Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auswirkt. In der vorliegenden Situation stellt diese Unsicherheit die Relevanz der Studie EV-302 / KN-A39 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage, trägt jedoch zu einer reduzierten Aussagesicherheit bei (siehe Abschnitt I 3.2.3).

Maximale Anzahl der Behandlungszyklen mit Cisplatin + Gemcitabin

Im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39 war die Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin abweichend von den Vorgaben der Fachinformation auf eine maximale Behandlungsdauer von 6 Zyklen begrenzt. Gemäß Fachinformation ist jedoch keine feste Obergrenze der Anzahl der Behandlungszyklen vorgesehen [13,14]. In der Gesamtpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 erhielten die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms im Median [Q1; Q3] 6 [4; 6] Zyklen Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin. Die aktuelle nationale S3-Leitlinie beinhaltet keine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin [9]; die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt im Anwendungsgebiet 4 bis 6 Zyklen platinbasierter Chemotherapie [15]. Daher wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die Begrenzung der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin auf maximal 6 Zyklen keine relevante Einschränkung der Studie EV-302 / KN-A39 darstellt.

Möglichkeit eines einmaligen Behandlungswechsels zwischen Cisplatin und Carboplatin

Im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39 war nach prüfärztlichem Ermessen ein einmaliger Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin (bei Auftreten einer akuten Nierenschädigung, die während der Behandlung mit Cisplatin nicht abklang) bzw. von Carboplatin zu Cisplatin (bei Verbesserung des Leistungsstatus oder der Nierenfunktion in einem Ausmaß, dass eine Cisplatin-haltige Therapie infrage kam) erlaubt. Ein Wechsel aufgrund mangelnden Ansprechens oder eines Fortschreitens der Erkrankung war in beiden Fällen nicht zulässig.

Gemäß der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist ein Wechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin nicht vorgesehen. Es liegen keine konkreten Informationen dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein Behandlungswechsel von Cisplatin zu Carboplatin bzw. von Carboplatin zu Cisplatin

stattgefunden hat. Es wird aber in der vorliegenden Situation davon ausgegangen, dass ein entsprechender Behandlungswechsel allenfalls bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten erfolgte, sodass in der vorliegenden Situation nicht davon ausgegangen wird, dass dies eine relevante Abweichung von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

I 3.2.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in der Erstlinie, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin (Fragestellung 1) bzw. Carboplatin + Gemcitabin (Fragestellung 2) festgelegt. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Chemotherapie progressionsfrei sind, soll gemäß Festlegung des G-BA eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgen. In der Studie EV-302 / KN-A39 war im Vergleichsarm für Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie progressionsfrei waren, gemäß Studienplanung jedoch nicht regelhaft eine Erhaltungstherapie mit Avelumab vorgesehen. Eine Erhaltungstherapie mit Avelumab konnte allerdings nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden.

In der Studie EV-302 / KN-A39 haben gemäß Angabe des pU in Modul 4 A nur 34,7 % (Fragestellung 1) bzw. 23,8 % (Fragestellung 2) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der jeweiligen relevanten Teilpopulation eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten (siehe Tabelle 8). Insgesamt stellt dies zunächst keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

Der pU macht in Modul 4 A seines Dossiers allerdings weitere Angaben zum Einsatz von Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39. Dabei lässt sich anhand der Angaben des pU zwischen den folgenden 3 Gruppen von Patientinnen und Patienten differenzieren:

- 1) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich war und die Avelumab erhalten haben
- 2) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU nicht möglich war
- 3) Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich war und die dennoch kein Avelumab erhalten haben

Die Angaben des pU zum Anteil dieser 3 Gruppen von Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der jeweiligen Teilpopulation sind in Tabelle 8 dargestellt und wurden durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 8: Angaben zu Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39 (Datenschnitt 1) gemäß Angabe des pU in Modul 4 A

Studie Charakteristikum Kategorie	Cisplatin + Gemcitabin N = 242 ^a	Carboplatin + Gemcitabin N = 202 ^b
EV-302 / KN-A39		
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und Avelumab erhalten ^c , n (%)	84 (34,7)	48 (23,8)
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU nicht möglich, n (%)	83 (34,3) ^d	101 (50,0) ^d
Lost to follow-up ^e	1 (0,4)	1 (0,5)
< 4 Zyklen platinbasierter Chemotherapie abgeschlossen	13 (5,4)	22 (10,9)
Krankheitsprogress oder Tod ^e , davon	69 (28,5)	78 (38,6)
während der Chemotherapie	60 (24,8)	63 (31,2)
innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis	9 (3,7)	15 (7,4)
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und Avelumab dennoch nicht erhalten, n (%)	69 (28,5) ^d	48 (23,8) ^d
Avelumab nicht erhalten und am Leben ^f	48 (19,8)	30 (14,9)
Avelumab nicht erhalten und verstorben	21 (8,7)	18 (8,9)
a. 236 der 242 (97,5 %) Patientinnen und Patienten haben eine platinbasierte Chemotherapie erhalten		
b. 197 der 202 (97,5 %) Patientinnen und Patienten haben eine platinbasierte Chemotherapie erhalten		
c. nach Abschluss der Chemotherapie		
d. eigene Berechnung		
e. während Chemotherapie oder innerhalb von 10 Wochen nach Chemotherapie		
f. Chemotherapie abgeschlossen und zum Zeitpunkt von Datenschnitt 1 am Leben		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist gemäß pU bei allen Patientinnen und Patienten umgesetzt, die entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben oder bei denen diese begründet nicht möglich war. Dies sind gemäß Angaben des pU für Fragestellung 1 167 / 242 (69 %) Patientinnen und Patienten und für Fragestellung 2 149 / 202 (74 %) Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms der jeweils relevanten Teilpopulation (eigene Berechnung anhand der Angaben des pU). Diese Angaben sind weitgehend sachgerecht. Aus den Angaben des pU geht jedoch auch hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese gemäß Angaben des pU möglich und damit auch angezeigt gewesen wäre (Fragestellung 1: 69 / 242 [29 %], Fragestellung 2: 48 / 202 [24 %]).

Der pU argumentiert in Modul 4 A seines Dossiers, dass die Studie EV-302 / KN-A39 dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab geeignet sei. Dafür führt er folgende Gründe an:

- Zum einen sei die Chemotherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer platinhaltigen Chemotherapie in den beiden für Fragestellungen 1 und 2 relevanten Teilpopulationen adäquat umgesetzt.
- Zum anderen sei eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß Studiendesign von Studienbeginn an nicht ausgeschlossen gewesen, wobei die Zulassung der Erhaltungstherapie mit Avelumab erst im Studienverlauf erfolgt sei. Im Amendment 4 zum Studienprotokoll sei konkretisiert und spezifiziert worden, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach Abschluss bzw. Abbruch einer platinhaltigen Chemotherapie gemäß aktueller Fachinformation und abhängig von prüfärztlicher Einschätzung und lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden konnte.
- Darüber hinaus unterteilt der pU Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich war und die Avelumab dennoch nicht erhalten haben, in 2 Gruppen: Patientinnen und Patienten, die zum vorliegenden Datenschnitt bereits verstorben sind und solche, die überlebt haben. Danach sind in Fragestellung 1 48 / 69 (70 %) und in Fragestellung 2 die 30 / 48 (63 %) Patientinnen und Patienten dieser Gruppe noch am Leben und haben damit gemäß pU das zu diesem Datenschnitt bestmögliche Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreicht. Das heißt, auch mit einer Avelumab-Erhaltungstherapie hätten diese Patientinnen und Patienten kein besseres Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben erreichen können.

Die Argumentation des pU sowie sein Vorgehen, Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vorzulegen, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach seiner Einschätzung infrage kam und bei denen sie entweder umgesetzt oder nicht umgesetzt wurde, ist grundsätzlich geeignet, um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung zu beurteilen. Es ergeben sich jedoch zu der Aufteilung mehrere Punkte, die einer Kommentierung bedürfen.

Definition der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Avelumab

Gemäß Fachinformation ist Progressionsfreiheit nach platinbasierter Chemotherapie die einzige Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab [16]. Der pU geht hingegen davon aus, dass eine Erhaltungstherapie mit Avelumab auch bei Patientinnen und Patienten nicht möglich war, die < 4 Zyklen platinbasierter Chemotherapie abgeschlossen haben oder bei denen innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie ein Krankheitsprogress oder Tod aufgetreten ist. Diese Einschränkung der Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Avelumab begründet der pU anhand der Einschlusskriterien der RCT JAVELIN Bladder 100 [17,18], die als maßgebliche Evidenz der Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie im Anwendungsgebiet zugrunde lag [19] und die auch zur Nutzenbewertung von Avelumab herangezogen wurde [20].

Gemäß den Einschlusskriterien der RCT JAVELIN Bladder 100 galten folgende Voraussetzungen für den Einsatz von Avelumab, die über die Vorgaben der Fachinformation hinausgehen:

- 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin erhalten
- 4 bis 10 Wochen vergangen seit Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie

Der Einsatz von mindestens 4 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin vor Beginn einer Erhaltungstherapie mit Avelumab entspricht dabei aktuellen Leitlinienempfehlungen [15].

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten in der Studie EV-302 / KN-A39 mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie macht der pU keine Angaben dazu, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Die Fachinformation enthält dabei keine Vorgabe zu einem Zeitfenster oder Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie, zu dem eine Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen werden soll. Daher wäre gemäß Fachinformation auch ein Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Progressionsfreiheit unmittelbar nach Abschluss der platinbasierten Chemotherapie möglich [16]. Das Zeitfenster in der Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 war als 4 bis 10 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie definiert, sodass auch gemäß dieser Definition ein früherer Einsatz von Avelumab als 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie möglich gewesen wäre. Dadurch, dass der pU für den in der Studie JAVELIN Bladder 100 vorgegebenen Zeitraum von 4 bis 10 Wochen bei seiner Definition mit 10 Wochen die maximal mögliche Zeit anlegt, ist unklar, bei vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten. Da dieses Kriterium des pU aber nur auf 3,7 % der für Fragestellung 1 und 7,4 % der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation zutrifft, spielt dieser Aspekt insgesamt nur eine untergeordnete Rolle.

Fehlende Informationen zum Einsatz von Avelumab

Der pU geht bei seiner Argumentation davon aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie EV-302 / KN-A39 unter anderem bei Patientinnen und Patienten umgesetzt ist, bei denen eine Erhaltungstherapie gemäß den Kriterien des pU möglich war und die Avelumab erhalten haben. Avelumab war jedoch nicht Teil der Studienmedikation, sondern konnte gemäß Studienplanung nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden. Nach Studienbeginn am 30.03.2020 und Zulassung von Avelumab in der europäischen Union am 21.01.2021 [21] wurde mit Amendement 4 des Studienprotokolls am 11.11.2021 die Möglichkeit der Erhaltungstherapie mit Avelumab (nach

prüfärztlichem Ermessen und bei lokaler Verfügbarkeit) explizit beschrieben; mit Amendment 7 vom 30.11.2022 wurde konkretisiert, dass der Einsatz von Avelumab gemäß lokaler Fachinformation erfolgen soll. Es fehlen aber konkrete Angaben zum Einsatz von Avelumab, insbesondere vor dem Amendment vom 30.11.2022. Es ist unklar, ob die Vorgaben der in Deutschland geltenden Fachinformation für Avelumab, beispielsweise zur Dosierung, eingehalten wurden. Ebenso liegen keine Informationen dazu vor, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde. Auch für Patientinnen und Patienten, die Avelumab erhalten haben, ist daher unklar, ob ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre und ob sie von diesem profitiert hätten.

Patientinnen und Patienten, die Avelumab nicht erhalten haben und verstorben sind

Bezogen auf Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU infrage kam, die jedoch Avelumab nicht erhalten haben und verstorben sind, legt der pU 3 Sensitivitätsanalysen vor, um die Konsequenzen der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben bei diesen Patientinnen und Patienten zu adressieren. Diese Analysen sind in Abschnitt I 4.2.1 beschrieben und werden insgesamt als sachgerecht betrachtet, um diesen Punkt bezogen auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu adressieren, sodass sich daraus keine zusätzliche Unsicherheit ergibt.

Fazit und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 in Bezug auf die Erhaltungstherapie mit Avelumab unvollständig umgesetzt, da aus den Angaben des pU hervorgeht, dass nur bei 69 % der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie bei 74 % der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 entweder eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgt ist oder eine solche für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kam. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten der jeweils relevanten Teilpopulation hat keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten, obwohl diese gemäß Angabe des pU möglich gewesen wäre (Fragestellung 1: 69 / 242 [29 %]; Fragestellung 2: 48 / 202 [24 %], siehe Tabelle 8; eigene Berechnung). Zudem liegen wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben verschiedene Unsicherheiten im Hinblick auf die vom pU vorgelegten Angaben vor.

Die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 können auf Grundlage der vom pU vorgelegten Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab sowie der dazugehörigen Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben trotz der beschriebenen Unsicherheiten für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung interpretiert werden. Die Konsequenzen, die sich aus der unvollständigen Umsetzung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben, werden auf Endpunktebene geprüft und in Abschnitt I 4.2.1 beschrieben.

Die Aussagekraft der Studie ist insbesondere aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab jedoch eingeschränkt. Zudem tragen die oben geschilderten Abweichungen von der Fachinformation bei der Behandlung mit Cisplatin + Gemcitabin im Vergleichsarm zur Einschränkung der Aussagesicherheit in Fragestellung 1 bei. Insgesamt können auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 3.2.4 Relevanz der chinesischen Kohorte

Die im Dossier des pU vorgelegten Dokumente der Studie EV-302 / KN-A39 umfassen die Daten von 886 global rekrutierten Patientinnen und Patienten. Diese Patientinnen und Patienten wurden gemäß der Studienplanung rekrutiert und sind in dem vorgelegten Datenschnitt berücksichtigt. Zudem wurde mit Protokoll-Amendment 6 vom 12.04.2022 zusätzlich die Rekrutierung von weiteren Patientinnen und Patienten in China vorgesehen, die nach Abschluss der Rekrutierungsphase für die globale Kohorte fortgeführt werden sollte. Diese chinesische Kohorte soll insgesamt 130 Patientinnen und Patienten einschließen, von denen 2 bereits in den 886 global rekrutierten Patientinnen und Patienten enthalten sind. Lediglich die Daten dieser 2 Patientinnen und Patienten wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Zu den 128 weiteren Patientinnen und Patienten der chinesischen Kohorte legt der pU keine Daten vor. Die chinesische Kohorte soll gemäß Studienplanung getrennt von der globalen Kohorte ausgewertet werden. Im Dossier des pU gibt es keine Hinweise darauf, ob die Auswertung der chinesischen Kohorte bereits erfolgt ist.

Die Patientinnen und Patienten der chinesischen Kohorte stellen eine relevante Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung dar. Der Anteil der zusätzlichen 128 Patientinnen und Patienten der chinesischen Kohorte an der Gesamtanzahl beider Kohorten (insgesamt 1014 Patientinnen und Patienten) liegt jedoch bei lediglich 13 %. Zudem sollte die Rekrutierung zusätzlicher Patientinnen und Patienten in die chinesische Kohorte gemäß Studienprotokoll erst nach Ende der Rekrutierung in die globale Kohorte beginnen. Da die Rekrutierung in die globale Kohorte erst am 05.10.2022 abgeschlossen wurde [22], wird davon ausgegangen, dass Auswertungen der chinesischen Kohorte noch ausstehen. Daher bleibt die Nichtberücksichtigung der chinesischen Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen.

I 3.2.5 Datenschnitte

Für die Studie EV-302 / KN-A39 wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 08.08.2023: geplant für den Zeitpunkt, zu dem 526 Ereignisse für das progressionsfreie Überleben (PFS-Ereignisse) oder 356 Todesfälle eingetreten waren, je nachdem, welches Ereignis später eintrat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 359 Todesfälle eingetreten. Für den Fall statistischer Signifikanz der Ergebnisse zum Gesamtüberleben war dieser Datenschnitt als finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert, andernfalls als Interimsanalyse des Gesamtüberlebens.
- 2. Datenschnitt vom 06.09.2024 (siehe dazu Angabe in der parallelen Nutzenbewertung A24-99 von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin [8]): geplant für den Zeitpunkt, zu dem 489 Todesfälle eingetreten waren, sofern das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts nicht signifikant war. Obwohl die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt bereits signifikant waren, wurde dieser Datenschnitt von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert [7] und durchgeführt [8]. Gemäß FDA wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse im April 2025 vorliegen werden.

Der pU zieht für seine Bewertung in Modul 4 A die Ergebnisse zu dem präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 08.08.2023 heran. Den 2. Datenschnitt erwähnt der pU nicht. Allerdings ist davon auszugehen, dass für diesen Datenschnitt zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse vorliegen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten des 1. Datenschnitts herangezogen.

I 3.2.6 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
EV-302 / KN-A39	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30)	bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs ^c	30 Tage nach der letzten Studienbehandlung
SUEs	90 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Interventionsarm oder 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Vergleichsarm sowie im Interventionsarm nach Therapieabbruch, falls eine antineoplastische Folgetherapie begonnen wurde
<p>a. Die Studie endet gemäß Studienplanung spätestens 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten oder wenn keine Patientin / kein Patient mehr in der Nachbeobachtung verbleibt. Der Sponsor kann die Studie jederzeit beenden.</p> <p>b. Dargestellt ist die geplante Dauer der Nachbeobachtung gemäß Studienplanung; gemäß Angabe in Modul 4 A wurden Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn gekommen war, zum Datum der letzten verfügbaren Erhebung des Endpunkts zensiert. Es ist unklar, ob dieses Zensierungsschema prädefiniert war.</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Es ist grundsätzlich positiv anzumerken, dass die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität in der Studie EV-302 / KN-A39 ebenso wie das Gesamtüberleben gemäß Studienplanung über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Ende der Studie beobachtet werden sollten. Allerdings wurden gemäß Angabe in Modul 4 A Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn gekommen war, zum Datum der letzten verfügbaren Erhebung des Endpunkts zensiert. Es liegen keine Informationen dazu vor, ob dieses Zensierungsschema prädefiniert war.

Unabhängig von der geplanten Beobachtungsdauer sind die tatsächlichen Beobachtungszeiten für diese Endpunkte verkürzt (siehe Angaben zum Studienverlauf in Abschnitt I 4.1.2).

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. für SUEs im Interventionsarm 90 Tage) erhoben wurden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet)

I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studie EV-302 / KN-A39 einschließlich Angaben zu Studiendesign, Behandlung im Vergleichsarm, Ausführungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Relevanz der chinesischen Kohorte, Datenschnitten sowie zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung, siehe Abschnitt I 3.2.

I 4.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
EV-302 / KN-A39		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (9)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	18 / 83	24 / 76
Region		
Europa	98 (41)	102 (42)
Nordamerika	57 (24)	51 (21)
Rest der Welt ^a	85 (35)	89 (37)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	136 (57)	128 (53)
1	100 (42)	111 (46)
2	4 (2)	2 (1)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1 ^b)
Nierenfunktion [CrCl in ml/min ^c], n (%)		
normal [> 90]	78 (33)	82 (34)
leicht reduziert [≥ 60 bis < 90]	116 (48)	122 (50)
moderat reduziert [≥ 30 bis < 60]	46 (19)	38 (16)
stark reduziert [≥ 15 bis < 30]	0 (0) ^b	0 (0) ^b
PD-L1-Status zu Studienbeginn [CPS], n (%)		
< 10	101 (42)	102 (42)
≥ 10	139 (58)	140 (58)
primärer Krankheitsursprung ^d		
oberer Harntrakt (Niere, Nierenbecken, Harnleiter)	61 (25)	49 (20)
unterer Harntrakt (Harnblase, Harnröhre)	177 (74)	193 (80)
unbekannt	2 (1 ^b)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	k. A. ^e	k. A. ^e
Lebermetastasen, n (%)	48 (20)	48 (20)
Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn, n (%)		
viszerale Metastasen	170 (71)	161 (67)
ausschließlich Lymphknotenmetastasen	60 (25)	67 (28)
keine Kategorie zutreffend	10 (4)	14 (6)
Therapieabbruch, n (%) ^f	k. A. ^f	k. A. ^f
Studienabbruch, n (%) ^g	k. A. ^g	k. A. ^g

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
<p>a. Rest der Welt umfasst Argentinien, Australien, China, Israel, Japan, Russland, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand und Türkei.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Die CrCl wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatininwert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>d. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie war der primäre Krankheitsursprung überwiegend die Harnblase (67 % vs. 74 %) oder das Nierenbecken (20 % vs. 15 %); für die relevante Teilpopulation liegen nur die in der Tabelle dargestellten, zusammengefassten Angaben vor.</p> <p>e. Zur Krankheitsdauer liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt die Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung (Median [Q1; Q3]) im Interventionsarm 1,6 [1,1; 2,5] und im Vergleichsarm 1,6 [1,0; 2,3] Monate.</p> <p>f. Zum Therapieabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie haben im Interventions- vs. Kontrollarm insgesamt 288 (65 %) vs. 189 (43 %) Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (eigene Berechnung). Häufige Gründe für den Therapieabbruch waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (35 % vs. 16 %), Unerwünschtes Ereignis (22 % vs. 14 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen; weitere 2 % vs. 55 % der Patientinnen und Patienten haben die Therapie mit der Studienmedikation wie geplant beendet.</p> <p>g. Zum Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie haben im Interventions- vs. Kontrollarm insgesamt 146 (33 %) vs. 241 (54 %) Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen. Diese Angaben umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 30 % vs. Kontrollarm: 51 %; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p> <p>CPS: combined positive Score; CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika in der Studie EV-302 / KN-A39 sind für die relevante Teilpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt; etwa 42 % kamen aus der Region Europa. Einen ECOG-PS von 2 wiesen mit 2 % vs. 1 % in beiden Armen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten auf, daher ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

Der Krankheitsursprung lag bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten im unteren Harntrakt (Harnblase und Harnröhre), wobei detaillierte Angaben zum Krankheitsursprung nur für die Gesamtpopulation der Studie vorliegen; in dieser lag der Krankheitsursprung bei

67 % vs. 74 % der Patientinnen und Patienten in der Harnblase. Viszerale Metastasen lagen zu Studienbeginn bei 71 % vs. 67 % der Patientinnen und Patienten vor, darunter Lebermetastasen bei jeweils 20 % in beiden Armen.

Zu häufigen Gründen für Therapie- oder Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie waren die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch eine Krankheitsprogression (35 % vs. 16 %) oder ein unerwünschtes Ereignis (22 % vs. 14 %). Hierbei ist anzumerken, dass sich diese Angaben für den Vergleichsarm nur auf die Studienmedikation und somit die Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin beziehen und nicht auf eine mögliche darauffolgende Erhaltungstherapie mit Avelumab bei progressionsfreien Patientinnen und Patienten, die gemäß Studienplanung nicht Teil der Studienmedikation war. Zu einem Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod kam es in der Gesamtpopulation der Studie in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt, bei jeweils etwa 3 % der Patientinnen und Patienten (eigene Berechnung).

I 4.1.2 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
EV-302 / KN-A39		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	9,6 [4,8; 14,5]	4,1 [3,2; 4,4]
Mittelwert (SD)	10,3 (6,8)	3,6 (1,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	14,4 [10,3; 20,1]	12,2 [7,9; 17,7]
Mittelwert (SD)	15,2 (6,8)	13,1 (7,4)
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	10,1 [5,9; 15,6]	5,9 [2,8; 11,4]
Mittelwert (SD)	11,1 (7,2)	7,5 (6,4)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	10,1 [5,9; 15,6]	5,9 [3,1; 11,4]
Mittelwert (SD)	11,1 (7,2)	7,6 (6,4)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	10,1 [5,9; 15,6]	5,9 [2,7; 11,4]
Mittelwert (SD)	11,1 (7,2)	7,5 (6,4)
Nebenwirkungen ^d		
Median [Q1; Q3]	11,6 [7,7; 16,1]	5,6 [4,9; 5,9]
Mittelwert (SD)	12,6 (6,2)	5,2 (1,3)
<p>a. Die Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 21 des letzten der 21-tägigen Behandlungszyklen, Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, Tod, Studienende oder Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>b. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Zeitpunkt, an dem Informationen zum Gesamtüberleben erhoben wurden.</p> <p>c. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des Endpunkts; gemäß Angabe in Modul 4 A wurden Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn gekommen war, zum Datum der letzten verfügbaren Erhebung des Endpunkts zensiert.</p> <p>d. Die Beobachtungszeit ist gemäß Angabe in Modul 4 A definiert als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis 90 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Interventionsarm oder 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Vergleichsarm. Dies weicht von der Angabe gemäß Studienplanung (Tabelle 9) ab, ohne dass dies in Modul 4 A begründet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Angabe gemäß Studienplanung zutrifft.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation ist im Interventionsarm mit 9,6 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 4,1 Monaten. Dies ist darin begründet, dass im Interventionsarm eine Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität vorgesehen war (Pembrolizumab für maximal 35 Zyklen), während im Vergleichsarm die Behandlung auf maximal 6 Zyklen festgelegt war. Die angegebene Behandlungsdauer für den Vergleichsarm berücksichtigt nicht die Dauer einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität war die Beobachtung über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Ende der Studie geplant. Dennoch zeigt sich für diese Endpunkte eine kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben (im Interventionsarm um ca. 4 Monate, im Kontrollarm um ca. 6 Monate). Weiterhin ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm um ca. 4 Monate länger als im Vergleichsarm. Wie in Abschnitt I 3.2.6 beschrieben, wurden gemäß Angabe in Modul 4 A Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn kam, zum Datum der letzten verfügbaren Erhebung des Endpunkts zensiert. Es liegen keine Informationen dazu vor, ob dieses Zensierungsschema prädefiniert war und inwiefern es sich auf die angegebenen Beobachtungsdauern auswirkt.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm um ca. 6 Monate länger als im Vergleichsarm. Zudem führt die fixe Behandlungsdauer im Vergleichsarm und die Koppelung der Beobachtungszeit für Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung und somit zum einen im Vergleichsarm nur den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet und zum anderen im Interventionsarm ebenfalls nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt. Dies wird bei der Herleitung der Aussagesicherheit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.1).

I 4.1.3 Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
Studie EV-302 / KN-A39		
Gesamt ^a	84 (35,0)	174 (71,9)
palliative Radiotherapie	22 (9,2)	25 (10,3)
nicht palliative Radiotherapie	4 (1,7)	5 (2,1)
chirurgischer Eingriff	5 (2,1)	11 (4,5)
systemische Therapie	81 (33,8)	164 (67,8)
für progressive Erkrankung	70 (29,2)	104 (43,0)
als Erhaltungstherapie	7 (2,9)	91 (37,6)
erste systemische Folgetherapie	81 (33,8)	164 (67,8)
platinbasierte Therapie ^b	71 (29,6)	9 (3,7)
Cisplatin-basierte Therapie	44 (18,3)	5 (2,1)
Carboplatin-basierte Therapie	27 (11,3)	4 (1,7)
PD-1/-L1-basierte Erhaltungstherapie	0 (0)	88 (36,4)
Avelumab	0 (0)	84 (34,7)
Pembrolizumab	0 (0)	5 (2,1)
andere PD-1/-L1-basierte Therapie	3 (1,3)	62 (25,6)
Atezolizumab	0 (0)	19 (7,9)
Pembrolizumab	3 (1,3)	39 (16,1)
sonstige Wirkstoffe	7 (2,9)	5 (2,1)
zweite und spätere systemische Folgetherapien	26 (10,8) ^c	55 (22,7) ^c
platinbasierte Therapie ^b	5 (2,1)	7 (2,9)
Cisplatin-basierte Therapie	4 (1,7)	4 (1,7)
Carboplatin-basierte Therapie	1 (0,4)	4 (1,7)
PD-1/-L1-basierte Erhaltungstherapie	6 (2,5)	3 (1,2)
Avelumab	6 (2,5)	2 (0,8)
andere PD-1/-L1-basierte Therapie	7 (2,9)	7 (2,9)
Pembrolizumab	4 (1,7)	4 (1,7)
sonstige Wirkstoffe	20 (8,3)	46 (19,0)
Erdafitinib	7 (2,9)	3 (1,2)
Enfortumab Vedotin	0 (0)	31 (12,8)
Sacituzumab govitecan	5 (2,1)	8 (3,3)
Paclitaxel	8 (3,3)	9 (3,7)

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
	a. Einschließlich Erhaltungstherapien b. Bei Einsatz einer platinbasierten Therapie und einer PD-1/-L1-basierten Therapie in der gleichen Therapielinie wurde diese als platinbasierte Therapie eingestuft. c. eigene Berechnung n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien im Dossier des pU umfassen sowohl systemische Therapien zur Behandlung einer progressiven Erkrankung als auch Erhaltungstherapien. Dies ist nicht sachgerecht, da es sich bei einer Erhaltungstherapie nicht um eine Folgetherapie im Sinne einer neuen Therapielinie handelt, sondern um eine Weiterbehandlung im Rahmen der aktuellen Therapielinie. Die Vermischung von eigentlichen Folgetherapien und Erhaltungstherapie führt dazu, dass für als zweite und spätere systemische Folgetherapien bezeichnete Therapien unklar ist, ob diese nach einer systemischen Therapie für progressive Erkrankung oder nach einer Erhaltungstherapie eingesetzt wurden. Im zweiten Fall würde es sich damit um die eigentliche erste Folgetherapie handeln. Zudem lässt sich den vorliegenden Angaben nicht entnehmen, welche Folgetherapien nach Krankheitsprogression unter einer Erhaltungstherapie mit Avelumab eingesetzt wurden.

In der Studie EV-302 / KN-A39 waren Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. In der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation erhielten im Interventionsarm insgesamt 70 (29 %) und im Vergleichsarm 104 (43 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 antineoplastische systemische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression als PFS-Ereignis auftrat (105 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 141 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) bedeutet dies, dass im Interventionsarm 67 % und im Vergleichsarm 74 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung erhielten (eigene Berechnung). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie muss bei jeder Patientin und jedem Patienten die Fähigkeit und Sinnhaftigkeit einer Zweitlinientherapie überprüft werden [9], sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten

mit Folgetherapie in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 insgesamt angemessen erscheint.

Als Folgetherapie nach Krankheitsprogression unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wird gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen eine platinbasierte Chemotherapie oder bei bestimmten Patientinnen und Patienten Erdafitinib empfohlen [15]; eine platinbasierte Chemotherapie war die ganz überwiegende erste Folgetherapie im Interventionsarm, die 30 % der Patientinnen und Patienten erhielten.

Bei Krankheitsprogression unter platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie wird Pembrolizumab oder Atezolizumab empfohlen [9,15]. Im Vergleichsarm erhielten jeweils 16 % bzw. 8 % der Patientinnen und Patienten diese Wirkstoffe als erste Programmed Cell Death 1 (PD-1) / PD-L1-basierte systemische Folgetherapie, bei der es sich nicht um eine Erhaltungstherapie handelte.

Bei Krankheitsprogression unter Erhaltungstherapie mit Avelumab im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie werden primär Erdafitinib (bei bestimmten Patientinnen und Patienten) und Enfortumab Vedotin empfohlen und mit geringerem Empfehlungsgrad Sacituzumab Govitecan, Vinflunin oder Taxane [15]. Diese Wirkstoffe, insbesondere Enfortumab Vedotin, wurden im Vergleichsarm häufig als zweite und spätere systemische Folgetherapien eingesetzt (siehe Tabelle 12). Wie oben beschrieben geht aus den Angaben des pU jedoch nicht hervor, ob diese Wirkstoffe nach Krankheitsprogression unter einer Erhaltungstherapie oder unter einer vorhergehenden Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung und somit in einer späteren Therapielinie eingesetzt wurden.

Trotz dieser fehlenden Informationen wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben sowie den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie davon ausgegangen, dass Folgetherapien in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 überwiegend angemessen umgesetzt wurden.

I 4.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
EV-302 / KN-A39	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EV-302 / KN-A39 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

I 4.1.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass die Studienpopulation hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland entspreche. Ferner entspreche die verabreichte Studienmedikation im Kontrollarm der Studie mit einer platinhaltigen Chemotherapie der deutschen Standardtherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms vor Zulassung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Auch die beginnende Änderung der deutschen Therapielandschaft durch die Hinzunahme von Avelumab als Erhaltungstherapie sei in der Studie adressiert worden und die Anwendungsrate von Avelumab spiegele den deutschen Versorgungskontext wider. Die im Falle einer Progression eingesetzten Folgetherapien spiegeln gemäß pU ebenfalls den deutschen Versorgungskontext wider.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben

- Morbidität
 - stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
 - Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - periphere Neuropathie (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ], UEs)
 - Hautreaktionen, operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - schwere Hyperglykämie (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs)
 - schwere Nephrotoxizität, operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 1 zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie	Endpunkte															
	Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-9g)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	immunvermittelte SUEs ^b	immunvermittelte schwere UEs ^{a, b}	periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hautreaktionen ^c	schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^a)	schwere Nephrotoxizität ^d	Weitere spezifische UEs ^{a, e}
EV-302 / KN-A39	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 25.0).

c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)

e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs).

f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Endpunkten

Wie in Abschnitt I 3.2.3 beschrieben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 nur unvollständig umgesetzt, da eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienbehandlung war und nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine

Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam, diese auch erhalten haben. Die Konsequenzen für die Nutzenbewertung, die sich daraus auf Endpunktebene ergeben, werden zusammen mit weiteren Aspekten im Folgenden beschrieben.

Gesamtüberleben: Sensitivitätsanalysen des pU

Um die Unsicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu adressieren, die sich aus der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab ergeben, legt der pU 3 Sensitivitätsanalysen vor. In diesen werden Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pU nicht erhalten haben und verstorben sind, in unterschiedlicher Weise berücksichtigt.

- In Sensitivitätsanalyse 1 wurden Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert. Damit geht die Beobachtungszeit dieser Patientinnen und Patienten bis zum Versterben in die Analyse ein, ohne dass das Ereignis selbst berücksichtigt wird.
- In Sensitivitätsanalyse 2 wurden Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert und somit als bis zum Datenschnitt ereignisfrei (d. h. überlebt) imputiert.
- In Sensitivitätsanalyse 3 wurden Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und 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 einem Ausmaß profitiert, das sich nach Einschätzung des pU aus nachträglichen Analysen zu präspezifizierten Subgruppen der Studie JAVELIN Bladder 100 ergibt [23]. Der imputierte mediane Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben betrug für Patientinnen und Patienten, die Cisplatin + Gemcitabin erhalten hatten, 8,8 Monate und für Patientinnen und Patienten, die Carboplatin + Gemcitabin erhalten hatten, 7,0 Monate. Dieser mediane Vorteil wurde jeweils auf den tatsächlich beobachteten Todeszeitpunkt hinzugerechnet und ein hypothetisches modifiziertes Todesdatum ermittelt, das in die Analyse einging.

Die Sensitivitätsanalyse 2 stellt eine Maximalannahme dar, da sie davon ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten, für die gemäß pU eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, stattdessen bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts überlebt hätten. Sie stellt somit für diese Patientinnen und Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben das bestmögliche Ergebnis zum vorliegenden Datenschnitt dar. Es wird davon ausgegangen, dass das tatsächliche

Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben bei vollständiger Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab zwischen dem Ergebnis der Hauptanalyse (alle verstorben) und der Sensitivitätsanalyse 2 (alle am Leben) gelegen hätte. Die Sensitivitätsanalyse 1 und 3 liefern hierzu ergänzende Informationen mit weniger extremen Annahmen für die Ersetzung bzw. Berücksichtigung der Todesfälle in dieser Gruppe.

Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, sind geeignet, um die Unsicherheit aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in Bezug auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die Avelumab trotz Eignung gemäß Kriterien des pU nicht erhalten haben und verstorben sind, hinreichend zu adressieren. Unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen ist es daher möglich, die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der vorliegenden Datenkonstellation zu interpretieren.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug für alle patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, zu denen grundsätzlich verwertbare Daten vorliegen, in beiden Armen maximal 4,5 Monate (siehe Tabelle 16 für Fragestellung 1 bzw. Tabelle 25 für Fragestellung 2) und ist somit nur vereinzelt und unwesentlich länger als die mediane Dauer der Behandlung mit der Chemotherapie von 4,1 Monaten (siehe Tabelle 11 für Fragestellung 1 bzw. Tabelle 21 für Fragestellung 2). Aus den Kaplan-Meier-Kurven geht allerdings hervor, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität früh im Studienverlauf während des Zeitraums der Chemotherapie im Vergleichsarm aufgetreten ist (siehe I Anhang B). Daher wird in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen, dass die unvollständige Umsetzung der darauffolgenden Erhaltungstherapie sich nicht in relevantem Ausmaß auf die Ergebnisse auswirkt. Aus diesem Grund werden die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Allerdings ist zu beachten, dass sich die vorliegenden Ergebnisse vorwiegend auf die ersten Beobachtungsmonate unter Behandlung beziehen und daher für die vorliegende Fragestellung von begrenzter Information sind. Gleichzeitig wären Analysen, die einen längeren Zeitraum betreffen, wegen der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie ohne entsprechende Sensitivitätsanalysen auch nicht interpretierbar.

Weitere Aspekte, die einzelne Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität betreffen, sind im Folgenden beschrieben.

Endpunkte zu Schmerz (BPI-SF)

In der Studie EV-302 / KN-A39 wird der Fragebogen BPI-SF zur Erfassung von Schmerz eingesetzt. Der pU stellt in Modul 4 A Auswertungen zum stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3), zur Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und zur Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item

9a–9g) dar. Zudem stellt er Auswertungen zur Einführung einer neuen Opioid-Medikation zur Schmerzbehandlung sowie zur Schmerzprogression (ein zusammengesetzter Endpunkt aus stärkstem Schmerz [BPI-SF Item 3] und Einführung einer neuen Opioid-Medikation) dar.

Für die Nutzenbewertung werden die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Item 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) herangezogen. Die Schmerzintensität wird dabei ergänzend dargestellt.

Die Endpunkte Einführung einer neuen Opioid-Medikation und Schmerzprogression werden hingegen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird nachfolgend erläutert.

Die Einführung einer neuen Opioid-Medikation ist zwar an das patientenrelevante Symptom Schmerz gekoppelt, bildet dieses aber nur indirekt ab. In der vorliegenden Situation, in der eine direkte patientenberichtete Erfassung von Endpunkten zu Schmerz mittels BPI-SF in geringem zeitlichem Abstand erfolgte (3 bis 4 Tage nach Randomisierung, wöchentlich bis Woche 12, zu Woche 14 und danach alle 3 Wochen) und in der die Mehrheit der Ereignisse für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) innerhalb der ersten 14 Wochen auftrat (mediane Zeit bis Ereignis 2,0 vs. 1,8 Monate für Fragestellung 1 bzw. 3,2 vs. 1,3 Monate für Fragestellung 2, siehe Tabelle 16 bzw. Tabelle 25), ist nicht davon auszugehen, dass durch Berücksichtigung der Einführung einer neuen Opioid-Medikation in relevantem Umfang Ereignisse zur Schmerzprogression erfasst werden, die über den BPI-SF nicht erfasst werden. Dies zeigt sich auch anhand der in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Ereigniszahlen zum Endpunkt Schmerzprogression, die mit denen des Endpunkts stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) übereinstimmen.

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) legt der pU jeweils Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 2 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10) vor. Für die Nutzenbewertung werden diese Responderanalysen für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) herangezogen. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) sind die vorgelegten Responderanalysen hingegen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Die Responseschwelle von ≥ 2 Punkten war nur für das Item 3 des BPI-SF prädefiniert und wird daher gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [24] für den Endpunkt stärkster Schmerz herangezogen. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) war hingegen keine Responseschwelle prädefiniert, daher wird gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [24] die Responseschwelle von ≥ 15 % der Skalenspannweite zur Bewertung herangezogen.

Für alle Einzelitems und Summenscores des BPI-SF entsprechen 1,5 Punkte der Responseschwelle von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Nur für die Einzelitems (nicht jedoch für die Summenscores wie die Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz [BPI-SF Item 9a–9g]) ist das Responsekriterium 2 Punkte identisch zu 1,5 Punkten, da es zwischen 1 und 2 keinen Wert gibt. Daher liegen für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen nur Auswertungen vor, die nicht den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie EV-302 / A-39 abdecken. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führen dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet. Dies entspricht im Vergleichsarm im Wesentlichen der Behandlungsdauer mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin zuzüglich 30 Tage (siehe Tabelle 9 sowie Tabelle 11 für Fragestellung 1 und Tabelle 21 für Fragestellung 2); der Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab wird nicht abgebildet. Für den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab bei progressionsfreien Patientinnen und Patienten wurden die Endpunkte zu Nebenwirkungen nicht nachbeobachtet und Ereignisse, die unter einer solchen Therapie auftreten, gehen somit nicht in die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Nebenwirkungen ein. Daher sind für die Endpunkte zu Nebenwirkungen keine Aussagen über die vollständige Dauer der Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Auch im Interventionsarm sind dadurch nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt. Diese verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm schränkt die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ein. Die Ergebnisse können in der vorliegenden Datensituation trotzdem zur Bewertung herangezogen werden. Die hier vorliegende besondere Datenkonstellation wird entsprechend in der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (in der Studie EV-302 / KN-A39 jeweils definiert als Adverse Event of Special Interest) wird die vom pU vorgelegte prädefinierte Liste (Version 25.0) von bevorzugten Begriffen (PTs) als geeignete Operationalisierung erachtet und im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung 1.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	immunvermittelte SUEs ^b	immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hautreaktionen ^c	schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^a)	schwere Nephrotoxizität ^d	Weitere spezifische UEs ^{a,e}
EV-302 / KN-A39	N	N	H ^{f, g}	– ^h	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{i, j}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{f, i}	H ^{f, i}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{f, i}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 25.0).
 c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
 d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs).
 f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, soweit es sich nicht um schwere oder schwerwiegende UEs handelt.
 g. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
 h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 j. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig und für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wird als hoch eingestuft. Grund dafür ist der im Studienverlauf sinkende Rücklauf des jeweiligen Fragebogens, der hohe Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. der große Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Hinzu kommt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da diese Endpunkte nur 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet wurden. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs weisen zusätzlich aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs haben zudem aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39, wie in den Abschnitten I 3.2.2 und I 3.2.3 beschrieben, Unsicherheiten insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Studie können in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch interpretiert werden, die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Bewertung ist allerdings reduziert. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nur Auswertungen über einen deutlich verkürzten Zeitraum vor, der im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie, jedoch nicht den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet, sowie im Interventionsarm nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.1). Diese verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm

trägt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit bei und begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab mit Cisplatin + Gemcitabin zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B.1 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C.1 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs liegen im Dossier des pU nicht vor.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EV-302 / KN-A39					
Mortalität					
Gesamtüberleben	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	18,4 [15,6; 27,5] 110 (45,5)	0,54 [0,40; 0,73]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 1 ^b)	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	27,5 [18,4; n. b.] 89 (36,8)	0,66 [0,48; 0,91]; 0,010 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2 ^c)	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	n. e. [19,7; n. b.] 89 (36,8)	0,70 [0,51; 0,96]; 0,027 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3 ^d)	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	21,3 [18,4; 27,5] 100 (41,3)	0,62 [0,46; 0,85]; 0,002 ^a
Morbidität					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^e	240	2,0 [1,3; 4,5] 130 (54,2)	242	1,8 [1,1; 3,2] 113 (46,7)	0,89 [0,68; 1,17]; 0,420 ^a
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung, ergänzend dargestellt) ^f			keine geeigneten Daten vorhanden ^g		
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f			keine geeigneten Daten vorhanden ^g		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h)					
Fatigue	240	0,4 [0,4; 0,6] 169 (70,4)	242	0,4 [0,4; 0,6] 157 (64,9)	0,80 [0,62; 1,02]; 0,079 ^a
Übelkeit und Erbrechen	240	2,0 [1,1; 4,6] 131 (54,6)	242	0,4 [0,4; 0,8] 142 (58,7)	0,55 [0,42; 0,72]; < 0,001 ^a
Schmerzen	240	0,7 [0,5; 1,3] 147 (61,3)	242	1,1 [0,6; 1,4] 130 (53,7)	1,02 [0,79; 1,33]; 0,887 ^a
Dyspnoe	240	2,4 [1,6; 4,6] 134 (55,8)	242	2,0 [1,7; 3,9] 108 (44,6)	1,03 [0,78; 1,36]; 0,795 ^a
Schlaflosigkeit	240	2,3 [0,9; 4,5] 125 (52,1)	242	2,0 [0,9; 3,8] 114 (47,1)	0,78 [0,59; 1,04]; 0,091 ^a

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Appetitverlust	240	0,9 [0,6; 1,7] 141 (58,8)	242	0,6 [0,4; 0,9] 130 (53,7)	0,75 [0,58; 0,97]; 0,027 ^a
Verstopfung	240	2,2 [1,5; 4,5] 125 (52,1)	242	0,7 [0,4; 1,3] 133 (55,0)	0,59 [0,46; 0,78]; < 0,001 ^a
Diarrhö	240	2,0 [1,3; 3,8] 132 (55,0)	242	3,1 [2,0; 9,3] 98 (40,5)	1,14 [0,86; 1,51]; 0,345 ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ)	240	2,5 [1,3; 5,2] 138 (57,5)	242	2,2 [1,5; 3,2] 111 (45,9)	1,01 [0,77; 1,33]; 0,963 ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^j					
globaler Gesundheitsstatus	240	0,7 [0,6; 1,3] 158 (65,8)	242	0,9 [0,6; 1,1] 132 (54,5)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,366 ^a
körperliche Funktion	240	1,1 [0,6; 1,6] 164 (68,3)	242	0,9 [0,6; 1,1] 137 (56,6)	0,91 [0,71; 1,17]; 0,454 ^a
Rollenfunktion	240	0,6 [0,4; 0,8] 164 (68,3)	242	0,4 [0,4; 0,9] 140 (57,9)	0,90 [0,70; 1,15]; 0,453 ^a
emotionale Funktion	240	3,2 [2,0; 10,1] 120 (50,0)	242	3,8 [2,0; 11,4] 95 (39,3)	1,00 [0,75; 1,35]; 0,984 ^a
kognitive Funktion	240	1,8 [1,1; 2,3] 143 (59,6)	242	0,9 [0,6; 1,5] 130 (53,7)	0,85 [0,66; 1,10]; 0,247 ^a
soziale Funktion	240	0,7 [0,5; 1,1] 161 (67,1)	242	0,9 [0,6; 1,1] 129 (53,3)	1,17 [0,91; 1,51]; 0,210 ^a
Nebenwirkungen^k					
UEs (ergänzend dargestellt)	239	0,2 [0,2; 0,2] 239 (100,0)	236	0,1 [0,1; 0,2] 234 (99,2)	–
SUEs	239	18,0 [9,5; n. b.] 107 (44,8)	236	n. e. 83 (35,2)	0,91 [0,67; 1,23]; 0,543 ^l
schwere UEs ^m	239	4,2 [3,0; 6,1] 164 (68,6)	236	1,4 [1,0; 1,8] 175 (74,2)	0,51 [0,41; 0,65]; < 0,001 ^l
Abbruch wegen UEs	239	14,5 [11,3; n. b.] 92 (38,5)	236	n. e. 58 (24,6)	0,70 [0,48; 1,03]; 0,068 ^l

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte UEs ⁿ (ergänzend dargestellt)	239	12,6 [7,2; n. b.] 104 (43,5)	236	n. e. 10 (4,2)	–
immunvermittelte SUEs ⁿ	239	n. e. 34 (14,2)	236	n. e. 2 (0,8)	11,08 [2,61; 46,92]; < 0,001 ^l
immunvermittelte schwere UEs ^{m, n}	239	n. e. 49 (20,5)	236	n. e. 3 (1,3)	11,07 [3,40; 36,11]; < 0,001 ^l
periphere Neuropathie (SMQ, UEs) ^o	239	4,4 [3,5; 5,1] 162 (67,8)	236	n. e. 43 (18,2)	3,30 [2,33; 4,67]; < 0,001 ^l
Hautreaktionen ^p	239	0,5 [0,4; 0,6] 204 (85,4)	236	n. e. 61 (25,8)	5,90 [4,40; 7,90]; < 0,001 ^l
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) ^m	239	n. e. 20 (8,4)	236	n. e. 2 (0,8)	7,70 [1,77; 33,57]; 0,001 ^l
schwere Nephrotoxizität ^{m, q}	239	n. e. 16 (6,7)	236	n. e. 16 (6,8)	0,69 [0,33; 1,46]; 0,330 ^l
Übelkeit (PT, UEs)	239	n. e. 61 (25,5)	236	3,3 [2,1; n. b.] 120 (50,8)	0,36 [0,26; 0,49]; < 0,001 ^l
Erbrechen (PT, UEs)	239	n. e. 24 (10,0)	236	n. e. 42 (17,8)	0,45 [0,26; 0,76]; 0,002 ^l
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	239	19,7 [12,7; n. b.] 88 (36,8)	236	n. e. 14 (5,9)	5,30 [2,98; 9,41]; < 0,001 ^l
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)	239	n. e. 17 (7,1)	236	n. e. 33 (14,0)	0,17 [0,07; 0,40]; < 0,001 ^l
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	239	n. e. 34 (14,2)	236	n. e. 2 (0,8)	12,37 [2,93; 52,16]; < 0,001 ^l
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	239	n. e. 24 (10,0)	236	n. e. 6 (2,5)	3,22 [1,29; 7,99]; 0,008 ^l
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	239	n. e. 25 (10,5)	236	n. e. 4 (1,7)	4,07 [1,37; 12,04]; 0,006 ^l

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^m	239	n. e. 17 (7,1)	236	4,9 [3,0; n. b.] 110 (46,6)	0,08 [0,05; 0,15]; < 0,001 ^l
Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs) ^m	239	n. e. 8 (3,3)	236	6,1 [6,1; n. b.] 19 (8,1)	0,32 [0,13; 0,76]; 0,007 ^l
Diarrhö (PT, schwere UEs) ^l	239	n. e. 10 (4,2)	236	n. e. 2 (0,8)	4,34 [0,94; 20,10]; 0,040 ^l
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) ^m	239	n. e. 13 (5,4)	236	n. e. 24 (10,2)	0,30 [0,14; 0,68]; 0,002 ^l

a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend)

b. Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.

c. Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

d. Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.

e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.

f. Eine Zunahme des Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.

g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1

h. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

i. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

j. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>k. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>l. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>m. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>n. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 25.0).</p> <p>o. Für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SMQ periphere Neuropathie zeigt sich folgendes Ergebnis: 17 (7,1) vs. 0 (0); HR: n. b. [n. b.; n. b.]; p = 0,0512; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 35.</p> <p>p. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich folgendes Ergebnis: 39 (16,3) vs. 0 (0); HR: n. b. [n. b.; n. b.]; p < 0,001; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 37.</p> <p>q. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitte I 3.2.2 und I 3.2.3).

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass aufgrund der fixen Behandlungsdauer und des damit verbundenen Abbruchs der Beobachtung im Vergleichsarm die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet (siehe Abschnitt I 4.1.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Auch in den 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt I 4.2.1), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt auch erhalten, wenn von der maximalen Situation ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt haben. In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes (siehe Abschnitt I 4.3.1). Daher lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht quantifizieren.

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.2.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 4.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Er ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.2.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und Metastasen vor (siehe Abschnitt I 4.2.4). Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt

für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)

Für die Endpunkte Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Harnwegsinfektion (schwere UEs) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) und Diarrhö (schwere UEs)

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) und Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.2.4). Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt I 4.3.1).

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Metastasen (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-Metastasen)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.1 dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
EV-302 / KN-A39						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Fatigue – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
Alter						
< 65 Jahre	105	0,6 [0,4; 1,6] 71 (67,6)	106	0,4 [0,2; 0,6] 71 (67,0)	0,56 [0,38; 0,82]	0,003
≥ 65 Jahre	135	0,4 [0,4; 0,5] 98 (72,6)	136	0,4 [0,4; 0,6] 86 (63,2)	1,02 [0,74; 1,41]	0,800
					Interaktion:	0,043 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Alter						
< 65 Jahre	105	1,8 [0,9; 7,3] 61 (58,1)	106	0,6 [0,4; 1,2] 61 (57,5)	0,59 [0,40; 0,88]	0,009
≥ 65 Jahre	135	0,6 [0,5; 1,1] 103 (76,3)	136	1,1 [0,7; 1,5] 76 (55,9)	1,21 [0,88; 1,67]	0,258
					Interaktion:	0,005 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Alter						
< 65 Jahre	105	2,0 [0,7; 3,9] 66 (62,9)	106	0,6 [0,4; 1,3] 57 (53,8)	0,85 [0,57; 1,26]	0,436
≥ 65 Jahre	135	0,6 [0,4; 0,7] 95 (70,4)	136	0,9 [0,6; 1,1] 72 (52,9)	1,47 [1,05; 2,04]	0,022
					Interaktion:	0,027 ^c
Metastasen						
viszerale Metastasen	170	0,7 [0,4; 1,1] 112 (65,9)	161	1,1 [0,5; 1,8] 78 (48,8)	1,41 [1,01; 1,96]	0,034
ausschließlich Lymphknoten	60	0,9 [0,4; 1,3] 42 (70,0)	67	0,6 [0,4; 0,9] 42 (62,7)	0,93 [0,56; 1,56]	0,738
					Interaktion:	0,043 ^c

Tabelle 17: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)^e						
Alter						
< 65 Jahre	105	n. e. 5 (4,8)	102	n. e. 20 (19,6)	0,09 [0,02; 0,37]	< 0,001
≥ 65 Jahre	134	n. e. 12 (9,0)	134	n. e. 13 (9,7)	0,30 [0,10; 0,89]	0,022
					Interaktion:	0,020 ^c
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Region, PD-L1-Expression und Lebermetastasen sowie Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>c. p-Wert aus Wald-Test basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Variable Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung.</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Morbidity

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es

ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion liegt jeweils eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Metastasen vor. Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation.

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt I 4.3.1).

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

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

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Appetitverlust

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie Appetitverlust, jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30, liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Hauptanalyse	31,5 vs. 18,4 Monate HR: 0,54 [0,40; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Sensitivitätsanalyse 1 ^c	31,5 vs. 27,5 Monate HR: 0,66 [0,48; 0,91]; p = 0,010	
Sensitivitätsanalyse 2 ^d	31,5 vs. n. e. Monate HR: 0,70 [0,51; 0,96]; p = 0,027	
Sensitivitätsanalyse 3 ^e	31,5 vs. 21,3 Monate HR: 0,62 [0,46; 0,85]; p = 0,002	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	2,0 vs. 1,8 Monate HR: 0,89 [0,68; 1,17]; p = 0,420	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	keine geeigneten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue		
Alter		
< 65 Jahre	0,6 vs. 0,4 Monate HR: 0,56 [0,38; 0,82]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
≥ 65 Jahre	0,4 vs. 0,4 Monate HR: 1,02 [0,74; 1,41]; p = 0,800	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,0 vs. 0,4 Monate HR: 0,55 [0,42; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	0,7 vs. 1,1 Monate HR: 1,02 [0,79; 1,33]; p = 0,887	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	2,4 vs. 2,0 Monate HR: 1,03 [0,78; 1,36]; p = 0,795	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	2,3 vs. 2,0 Monate HR: 0,78 [0,59; 1,04]; p = 0,091	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	0,9 vs. 0,6 Monate HR: 0,75 [0,58; 0,97]; p = 0,027	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^g
Verstopfung	2,2 vs. 0,7 Monate HR: 0,59 [0,46; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	2,0 vs. 3,1 Monate HR: 1,14 [0,86; 1,51]; p = 0,345	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	2,5 vs. 2,2 Monate HR: 1,01 [0,77; 1,33]; p = 0,963	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	0,7 vs. 0,9 Monate HR: 0,89 [0,69; 1,15]; p = 0,366	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	1,8 vs. 0,6 Monate HR: 0,59 [0,40; 0,88]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	0,6 vs. 1,1 Monate HR: 1,21 [0,88; 1,67]; p = 0,258	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,6 vs. 0,4 Monate HR: 0,90 [0,70; 1,15]; p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	3,2 vs. 3,8 Monate HR: 1,00 [0,75; 1,35]; p = 0,984	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	1,8 vs. 0,9 Monate HR: 0,85 [0,66; 1,10]; p = 0,247	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	0,7 vs. 0,9 Monate HR: 1,17 [0,91; 1,51] p = 0,210	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungenⁱ		
SUEs	18,0 vs. n. e. Monate HR: 0,91 [0,67; 1,23]; p = 0,543	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere UEs	4,2 vs. 1,4 Monate HR: 0,51 [0,41; 0,65]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	14,5 vs. n. e. Monate HR: 0,70 [0,48; 1,03]; p = 0,068	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 11,08 [2,61; 46,92] HR: 0,09 [0,02; 0,38] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 11,07 [3,40; 36,11] HR: 0,09 [0,03; 0,29] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
periphere Neuropathie (UEs)	4,4 vs. n. e. Monate HR: 3,30 [2,33; 4,67] HR: 0,30 [0,21; 0,43] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hautreaktionen (UEs)	0,5 vs. n. e. Monate HR: 5,90 [4,40; 7,90] HR: 0,17 [0,13; 0,23] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hyperglykämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 7,70 [1,77; 33,57] HR: 0,13 [0,03; 0,57] ^h ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,69 [0,33; 1,46]; p = 0,330	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs		
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. 3,3 Monate HR: 0,36 [0,26; 0,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,45 [0,26; 0,76]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (UEs)	19,7 vs. n. e. Monate HR: 5,30 [2,98; 9,41] HR: 0,19 [0,11; 0,34] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,09 [0,02; 0,37]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89]; p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
endokrine Erkrankung (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 12,37 [2,93; 52,16] HR: 0,08 [0,02; 0,34] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,22 [1,29; 7,99] HR: 0,31 [0,13; 0,77] ^h ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,07 [1,37; 12,04] HR: 0,25 [0,08; 0,73] ^h ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e. vs. 4,9 Monate HR: 0,08 [0,05; 0,15]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Harnwegsinfektion (schwere UEs)	n. e. vs. 6,1 Monate HR: 0,32 [0,13; 0,76]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,34 [0,94; 20,10] HR: 0,23 [0,05; 1,07] ^h ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^j , Ausmaß: gering ^k
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,14; 0,68]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>d. Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>e. Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.</p> <p>f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>g. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>h. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>i. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>j. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>k. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer^a	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliche Funktion (je EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (je EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Fatigue (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Harnwegsinfektion (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, schwere Hyperglykämie (schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Diarrhö (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. Für die Endpunkte der Nebenwirkungen führt die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Für die Mortalität beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Insbesondere für die Endpunkte der Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen auf einen verkürzten Zeitraum und bilden nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung ab und somit im Vergleichsarm lediglich den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab, sowie im Interventionsarm lediglich die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sich jedoch nicht quantifizieren lässt, da sich die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihres Ausmaßes unterscheiden. Darüber hinaus zeigen sich Vorteile bei einzelnen Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere bei der Gesamtrate der schweren UEs. Demgegenüber stehen Nachteile bei verschiedenen spezifischen UEs, insbesondere bei schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UEs.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen beziehen sich dabei nur auf einen verkürzten Zeitraum von circa 6 Monaten. Da jedoch ein hoher Anteil der Ereignisse bereits in diesem Zeitraum auftritt, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nicht infrage gestellt wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)

I 5.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studie EV-302 / KN-A39 einschließlich Angaben zu Studiendesign, Behandlung im Vergleichsarm, Ausführungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Relevanz der chinesischen Kohorte, Datenschnitten sowie zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung, siehe Abschnitt I 3.2.

I 5.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
EV-302 / KN-A39		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	72 (8)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	25 / 75
Region		
Europa	74 (37)	95 (47)
Nordamerika	46 (23)	34 (17)
Rest der Welt ^a	82 (41)	73 (36)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	87 (43)	87 (43 ^b)
1	104 (51)	105 (52 ^b)
2	11 (5)	9 (4 ^b)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1 ^b)
Nierenfunktion [CrCl in ml/min ^c], n (%)		
normal [> 90]	6 (3)	13 (6)
leicht reduziert [≥ 60 bis < 90]	49 (24)	40 (20)
moderat reduziert [≥ 30 bis < 60]	140 (69)	141 (70)
stark reduziert [≥ 15 bis < 30]	7 (3)	8 (4)
PD-L1-Status zu Studienbeginn [CPS], n (%)		
< 10	85 (42)	87 (43)
≥ 10	117 (58)	115 (57)
Primärer Krankheitsursprung ^d		
oberer Trakt (Niere, Nierenbecken, Harnleiter)	74 (37)	55 (27)
unterer Trakt (Harnblase, Harnröhre)	128 (63)	146 (72)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	k. A. ^e	k. A. ^e
Lebermetastasen, n (%)	50 (25)	50 (25)
Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn, n (%)		
viszerale Metastasen	148 (73)	157 (78)
ausschließlich Lymphknotenmetastasen	43 (21)	37 (18)
keine Kategorie zutreffend	11 (5)	8 (4)
Grund für Nichteignung von Cisplatin		
Niereninsuffizienz [GFR ≥ 30, < 60 ml/min] ^f	164 (81)	163 (81)
audiometrischer Hörverlust [CTCAE-Grad ≥ 2]	29 (14)	29 (14)
schlechter Leistungsstatus [ECOG-PS 2]	9 (4)	8 (4)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
Herzinsuffizienz [NYHA-Klasse III]	4 (2)	7 (3)
mehrere der oben aufgeführten Gründe	12 (6)	10 (5)
nicht angegeben	8 (4) ^c	5 (2) ^c
Therapieabbruch, n (%) ^g	k. A. ^g	k. A. ^g
Studienabbruch, n (%) ^h	k. A. ^h	k. A. ^h
<p>a. Rest der Welt umfasst Argentinien, Australien, China, Israel, Japan, Russland, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand und Türkei.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Die CrCl wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatinin-Wert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>d. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie war der primäre Krankheitsursprung überwiegend die Harnblase (67 % vs. 74 %) oder das Nierenbecken (20 % vs. 15 %); für die relevante Teilpopulation liegen nur die in der Tabelle dargestellten, zusammengefassten Angaben vor.</p> <p>e. Zur Krankheitsdauer liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt die Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung (Median [Q1; Q3]) im Interventionsarm 1,6 [1,1; 2,5] und im Vergleichsarm 1,6 [1,0; 2,3] Monate.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten mit einer GFR \geq 50 ml/min und keinen anderen Kriterien für Nichteignung von Cisplatin konnten nach prüfärztlichem Urteil als Cisplatin-geeignet betrachtet werden.</p> <p>g. Zum Therapieabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie haben im Interventions- vs. Kontrollarm insgesamt 288 (65 %) vs. 189 (43 %) Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (eigene Berechnung). Häufige Gründe für den Therapieabbruch waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (35 % vs. 16 %), Unerwünschtes Ereignis (22 % vs. 14 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen; weitere 2 % und 55 % der Patientinnen und Patienten haben die Therapie mit der Studienmedikation wie geplant beendet.</p> <p>h. Zum Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie haben im Interventions- vs. Kontrollarm insgesamt 146 (33 %) vs. 241 (54 %) Patientinnen und Patienten die Studie abgebrochen. Diese Angaben umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 30 % vs. Kontrollarm: 51 %; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p> <p>CPS: combined positive Score; CrCl: Kreatinin-Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika in der Studie EV-302 / KN-A39 sind für die relevante Teilpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 71 vs. 72 Jahre alt; im Interventionsarm kamen

mit 37 % weniger Patientinnen und Patienten aus der Region Europa als im Vergleichsarm mit 47 %. Einen ECOG-PS von 2 wiesen mit 5 % vs. 4 % in beiden Armen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten auf, daher ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

Der Krankheitsursprung lag bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten im unteren Harntrakt (Harnblase und Harnröhre), wobei detaillierte Angaben zum Krankheitsursprung nur für die Gesamtpopulation der Studie vorliegen; in dieser lag der Krankheitsursprung bei 67 % vs. 74 % der Patientinnen und Patienten in der Harnblase.

Viszerale Metastasen lagen zu Studienbeginn bei 73 % vs. 78 % der Patientinnen und Patienten vor, darunter Lebermetastasen bei jeweils 25 % in beiden Armen.

Der häufigste Grund für die Nichteignung von Cisplatin war in beiden Behandlungsarmen mit jeweils 81 % eine Niereninsuffizienz.

Zu häufigen Gründen für Therapie- oder Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie waren die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch eine Krankheitsprogression (35 % vs. 16 %) oder ein unerwünschtes Ereignis (22 % vs. 14 %). Hierbei ist anzumerken, dass sich diese Angaben für den Vergleichsarm nur auf die Studienmedikation und somit die Chemotherapie mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin beziehen und nicht auf eine mögliche darauffolgende Erhaltungstherapie mit Avelumab bei progressionsfreien Patientinnen und Patienten, die gemäß Studienplanung nicht Teil der Studienmedikation war. Zu einem Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod kam es in der Gesamtpopulation der Studie in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt, bei jeweils etwa 3 % der Patientinnen und Patienten (eigene Berechnung).

I 5.1.2 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 21 zeigt die mittlere sowie mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere sowie mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation.

Tabelle 21: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
EV-302 / KN-A39		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	9,2 [4,3; 14,7]	4,1 [2,6; 4,4]
Mittelwert (SD)	10,0 (6,8)	3,4 (1,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	13,7 [9,4; 19,4]	10,7 [6,6; 15,3]
Mittelwert (SD)	14,0 (7,0)	11,3 (6,3)
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	9,4 [3,2; 15,6]	4,6 [2,2; 10,1]
Mittelwert (SD)	10,2 (7,6)	6,6 (5,9)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	9,4 [3,2; 15,6]	4,6 [2,2; 10,1]
Mittelwert (SD)	10,2 (7,5)	6,6 (5,9)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	9,4 [3,2; 15,6]	4,6 [2,2; 10,1]
Mittelwert (SD)	10,2 (7,6)	6,6 (5,9)
Nebenwirkungen ^d		
Median [Q1; Q3]	11,3 [7,66; 16,26]	5,4 [3,81; 5,91]
Mittelwert (SD)	12,1 (6,4)	4,9 (1,6)
<p>a. Die Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 21 des letzten der 21-tägigen Behandlungszyklen, Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, Tod, Studienende oder Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>b. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Zeitpunkt, an dem Informationen zum Gesamtüberleben erhoben wurden.</p> <p>c. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des Endpunkts; gemäß Angabe in Modul 4 A wurden Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn gekommen war, zum Datum der letzten verfügbaren Erhebung des Endpunkts zensiert.</p> <p>d. Die Beobachtungszeit ist gemäß Angabe in Modul 4 A definiert als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis 90 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Interventionsarm oder 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Vergleichsarm. Dies weicht von der Angabe gemäß Studienplanung (Tabelle 9) ab, ohne dass dies in Modul 4 A begründet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Angabe gemäß Studienplanung zutrifft.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation ist im Interventionsarm mit 9,2 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 4,1 Monaten. Dies ist darin begründet, dass im Interventionsarm eine Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität vorgesehen war (Pembrolizumab für maximal 35 Zyklen), während im Vergleichsarm die Behandlung auf maximal 6 Zyklen festgelegt war. Die angegebene Behandlungsdauer für den Vergleichsarm berücksichtigt nicht die Dauer einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität war die Beobachtung über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Ende der Studie geplant. Dennoch zeigt sich für diese Endpunkte eine kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben (im Interventionsarm um ca. 4 Monate, im Kontrollarm um ca. 6 Monate). Weiterhin ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm um ca. 5 Monate länger als im Vergleichsarm. Wie in Abschnitt I 3.2.6 beschrieben, wurden gemäß Angabe in Modul 4 A Patientinnen und Patienten, bei denen es vor dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn kam, zum Datum der letzten Erhebung des Endpunkts zensiert. Es liegen keine Informationen dazu vor, ob dieses Zensierungsschema prädefiniert war und inwiefern es sich auf die angegebene Beobachtungsdauer auswirkt.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm um ca. 6 Monate länger als im Vergleichsarm. Zudem führt die fixe Behandlungsdauer im Vergleichsarm und die Koppelung der Beobachtungszeit für Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung und somit zum einen im Vergleichsarm nur den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet und zum anderem im Interventionsarm ebenfalls nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt. Dies wird bei der Herleitung der Aussagesicherheit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.1).

I 5.1.3 Folgetherapien

Tabelle 22 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation erhalten haben.

Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
	Studie EV-302 / KN-A39	
Gesamt ^a	56 (27,7)	139 (68,8)
palliative Radiotherapie	10 (5,0)	17 (8,4)
nicht palliative Radiotherapie	2 (1,0)	1 (0,5)
chirurgischer Eingriff	3 (1,5)	3 (1,5)
systemische Therapie	47 (23,3)	130 (64,4)
für progressive Erkrankung	43 (21,3)	89 (44,1)
als Erhaltungstherapie	2 (1,0)	57 (28,2)
erste systemische Folgetherapie	39 (19,3)	87 (43,1)
platinbasierte Therapie ^b	39 (19,3)	8 (4,0)
Cisplatin-basierte Therapie	9 (4,5)	3 (1,5)
Carboplatin-basierte Therapie	29 (14,4)	4 (2,0)
PD-1/-L1-basierte Erhaltungstherapie	0 (0)	55 (27,2)
Avelumab	0 (0)	51 (25,2)
Pembrolizumab	0 (0)	2 (1,0)
andere PD-1/-L1-basierte Therapie	4 (2,0)	55 (27,2)
Atezolizumab	0 (0)	23 (11,4)
Pembrolizumab	4 (2,0)	31 (15,3)
sonstige Wirkstoffe	4 (2,0)	12 (5,9)
Erdafitinib	0 (0)	2 (1,0)
Enfortumab Vedotin	1 (0,5)	2 (1,0)
Gemcitabin	1 (0,5)	2 (1,0)
Paclitaxel	0 (0)	3 (1,5)
zweite und spätere systemische Folgetherapien	8 (4,0) ^c	43 (21,3) ^c
platinbasierte Therapie ^b	3 (1,5)	3 (1,5)
Carboplatin-basierte Therapie	2 (1,0)	4 (2,0)
PD-1/-L1-basierte Erhaltungstherapie	2 (1,0)	3 (1,2)
Avelumab	2 (1,0)	1 (0,5)
Pembrolizumab	0 (0)	2 (1,0)
andere PD-1/-L1-basierte Therapie	0 (0)	5 (2,5)
Pembrolizumab	0 (0)	4 (2,0)
sonstige Wirkstoffe	4 (2,0)	36 (17,8)
Erdafitinib	0 (0)	2 (1,0)

Tabelle 22: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
	Enfortumab Vedotin	0 (0)
Sacituzumab govitecan	1 (0,5)	3 (1,5)
Paclitaxel	2 (1,0)	10 (5,0)

a. Einschließlich Erhaltungstherapien
b. Bei Einsatz einer platinbasierten Therapie und einer PD-1/-L1-basierten Therapie in der gleichen Therapielinie wurde diese als platinbasierte Therapie eingestuft.
c. eigene Berechnung

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Wie in Abschnitt I.4.1.3 ausgeführt, umfassen die Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien im Dossier des pU sowohl systemische Therapien zur Behandlung einer progressiven Erkrankung als auch Erhaltungstherapien. Dies ist nicht sachgerecht. Aus den vorliegenden Angaben lässt sich zudem nicht entnehmen, welche Folgetherapien nach Krankheitsprogression unter einer Erhaltungstherapie mit Avelumab eingesetzt wurden.

In der Studie EV-302 / KN-A39 waren Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. In der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation erhielten im Interventionsarm insgesamt 43 (21 %) und im Vergleichsarm 89 (44 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 antineoplastische systemische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression als PFS-Ereignis auftrat (85 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 132 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) bedeutet dies, dass im Interventionsarm 51 % und im Vergleichsarm 67 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung erhielten (eigene Berechnung). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie muss bei jeder Patientin und jedem Patienten die Fähigkeit und Sinnhaftigkeit einer Zweitlinientherapie überprüft werden [9], sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 insgesamt angemessen erscheint.

Als Folgetherapie nach Krankheitsprogression unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab wird gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen eine platinbasierte Chemotherapie oder bei bestimmten Patientinnen und Patienten Erdafitinib empfohlen [15]; eine platinbasierte Chemotherapie war die ganz überwiegende erste Folgetherapie im Interventionsarm, die 19 % der Patientinnen und Patienten erhielten.

Bei Krankheitsprogression unter platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie wird Pembrolizumab oder Atezolizumab empfohlen [9,15]. Im Vergleichsarm erhielten jeweils 15 % und 11 % der Patientinnen und Patienten diese Wirkstoffe als erste PD-1/-L1-basierte systemische Folgetherapie, bei der es sich nicht um eine Erhaltungstherapie handelte.

Bei Krankheitsprogression unter Erhaltungstherapie mit Avelumab im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie werden primär Erdafitinib (bei bestimmten Patientinnen und Patienten) und Enfortumab Vedotin empfohlen und mit geringerem Empfehlungsgrad Sacituzumab Govitecan, Vinflunin oder Taxane [15]. Diese Wirkstoffe, insbesondere Enfortumab Vedotin, wurden im Vergleichsarm häufig als zweite und spätere systemische Folgetherapien eingesetzt (siehe Tabelle 22). Wie oben beschrieben geht aus den Angaben des pU jedoch nicht hervor, ob diese Wirkstoffe nach Krankheitsprogression unter einer Erhaltungstherapie oder unter einer vorhergehenden Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung und somit in einer späteren Therapielinie eingesetzt wurden.

Trotz dieser fehlenden Informationen wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben sowie den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie davon ausgegangen, dass Folgetherapien in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 überwiegend angemessen umgesetzt wurden.

I 5.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) ist in Tabelle 13 in Abschnitt I 4.1.4 beschrieben und wird als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben und gelten gleichermaßen für Fragestellung 1 und 2.

I 5.1.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt I 4.1.5 wiedergegeben.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten, sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 identisch und sind Abschnitt I 4.2.1 zu entnehmen.

Tabelle 23 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 2 zur Verfügung stehen.

Tabelle 23: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie	Endpunkte															
	Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	immunvermittelte SUEs ^b	immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hautreaktionen ^c	schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^a)	schwere Nephrotoxizität ^d	Weitere spezifische UEs ^{a,e}
EV-302 / KN-A39	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 25.0).</p> <p>c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)</p> <p>d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Obstipation (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und akute Nierenschädigung (PT, schwere UEs).</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																

Anmerkungen zu Endpunkten

Wie in Abschnitt I 3.2.3 beschrieben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EV-302 / KN-A39 nur unvollständig umgesetzt, da eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienbehandlung war und nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam, diese auch erhalten haben. Die Konsequenzen für die Nutzenbewertung, die sich daraus auf Endpunktebene ergeben, sind zusammen mit weiteren Aspekten zu den Endpunkten, wie insbesondere den Sensitivitätsanalysen des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben, Abschnitt I 4.2.1 zu entnehmen.

I 5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 24 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung 2.

Tabelle 24: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	immunvermittelte SUEs ^b	immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hautreaktionen ^c	schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^a)	schwere Nephrotoxizität ^d	Weitere spezifische UEs ^{a,e}
EV-302 / KN-A39	N	N	H ^{f, g}	– ^h	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{i, j}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{f, i}	H ^{f, i}	H ⁱ	H ⁱ	H ^{f, i}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 25.0).
 c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
 d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Obstipation (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und akute Nierenschädigung (PT, schwere UEs).
 f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, soweit es sich nicht um schwere oder schwerwiegende UEs handelt.
 g. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
 h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1
 i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 j. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial unterscheidet sich nicht zwischen Fragestellung 1 und Fragestellung 2 und ist daher Abschnitt I 4.2.2 zu entnehmen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39, wie in den Abschnitten I 3.2.2 und I 3.2.3 beschrieben, Unsicherheiten insbesondere bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Studie können in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch interpretiert werden, die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Bewertung ist allerdings reduziert. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nur Auswertungen über einen deutlich verkürzten Zeitraum vor, der im Vergleichsarm lediglich die Behandlung mit der Chemotherapie, jedoch nicht den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab abbildet, sowie im Interventionsarm nur die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.1). Diese verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm trägt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit bei und begründet zusätzlich, dass maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden können.

I 5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 25 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab mit Carboplatin + Gemcitabin zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B.2 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C.2 dargestellt. Zu den aufgetretenen Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs liegt im Dossier des pU keine Auflistung vor.

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
EV-302 / KN-A39					
Mortalität					
Gesamtüberleben	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	12,9 [11,4; 15,9] 116 (57,4)	0,41 [0,30; 0,56]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 1 ^b)	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	15,9 [12,2; 20,6] 98 (48,5)	0,49 [0,35; 0,68]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2 ^c)	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	17,4 [12,5; 22,0] 98 (48,5)	0,54 [0,39; 0,74]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3 ^d)	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	15,7 [12,5; 18,4] 111 (55,0)	0,45 [0,32; 0,61]; < 0,001 ^a
Morbidität					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^e	202	3,2 [1,6; 10,7] 85 (42,1)	202	1,3 [0,7; 2,2] 105 (52,0)	0,68 [0,50; 0,94]; 0,016 ^a
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung, ergänzend dargestellt) ^f			keine geeigneten Daten vorhanden ^g		
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f			keine geeigneten Daten vorhanden ^g		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h)					
Fatigue	202	0,6 [0,4; 0,8] 130 (64,4)	202	0,4 [0,4; 0,6] 131 (64,9)	0,78 [0,59; 1,03]; 0,074 ^a
Übelkeit und Erbrechen	202	1,8 [1,1; 2,7] 102 (50,5)	202	0,9 [0,4; 1,5] 118 (58,4)	0,71 [0,53; 0,96]; 0,028 ^a
Schmerzen	202	1,1 [0,7; 1,8] 106 (52,5)	202	0,9 [0,5; 1,3] 118 (58,4)	0,78 [0,58; 1,05]; 0,100 ^a
Dyspnoe	202	2,0 [1,3; 2,7] 101 (50,0)	202	1,5 [1,1; 2,2] 104 (51,5)	0,86 [0,63; 1,18]; 0,351 ^a
Schlaflosigkeit	202	1,5 [1,1; 2,2] 101 (50,0)	202	1,3 [0,9; 2,2] 92 (45,5)	0,90 [0,65; 1,24]; 0,544 ^a

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Appetitverlust	202	0,9 [0,7; 1,3] 116 (57,4)	202	1,1 [0,6; 1,5] 110 (54,5)	0,94 [0,69; 1,28]; 0,748 ^a
Verstopfung	202	2,2 [1,5; 3,1] 94 (46,5)	202	0,4 [0,4; 0,9] 112 (55,4)	0,49 [0,36; 0,67]; < 0,001 ^a
Diarrhö	202	2,0 [1,3; 3,2] 101 (50,0)	202	4,5 [2,0; 11,0] 78 (38,6)	1,34 [0,97; 1,87]; 0,070 ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ)	202	1,5 [1,0; 3,2] 107 (53,0)	202	1,3 [0,9; 2,0] 110 (54,5)	0,88 [0,65; 1,20]; 0,468 ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^j					
globaler Gesundheitsstatus	202	1,1 [0,6; 1,6] 118 (58,4)	202	0,9 [0,6; 1,3] 114 (56,4)	0,95 [0,70; 1,29]; 0,788 ^a
körperliche Funktion	202	1,1 [0,7; 1,6] 121 (59,9)	202	0,7 [0,4; 1,1] 124 (61,4)	0,80 [0,60; 1,07]; 0,129 ^a
Rollenfunktion	202	0,7 [0,5; 1,1] 125 (61,9)	202	0,4 [0,4; 0,6] 136 (67,3)	0,76 [0,56; 1,02]; 0,063 ^a
emotionale Funktion	202	4,5 [2,1; 9,4] 90 (44,6)	202	2,0 [1,1; 3,2] 94 (46,5)	0,73 [0,52; 1,03]; 0,080 ^a
kognitive Funktion	202	1,5 [1,1; 1,8] 112 (55,4)	202	0,9 [0,6; 1,5] 114 (56,4)	0,80 [0,60; 1,08]; 0,151 ^a
soziale Funktion	202	0,9 [0,6; 1,3] 118 (58,4)	202	0,9 [0,4; 1,1] 111 (55,0)	1,06 [0,78; 1,43]; 0,700 ^a
Nebenwirkungen^k					
UEs (ergänzend dargestellt)	201	0,3 [0,2; 0,3] 200 (99,5)	197	0,2 [0,1; 0,2] 193 (98,0)	–
SUEs	201	7,9 [5,3; 12,9] 113 (56,2)	197	5,4 [4,2; n. b.] 86 (43,7)	0,87 [0,64; 1,18]; 0,365 ^l
schwere UEs ^m	201	2,6 [2,0; 4,0] 157 (78,1)	197	0,7 [0,5; 0,9] 166 (84,3)	0,46 [0,36; 0,58]; < 0,001 ^l
Abbruch wegen UEs	201	14,0 [10,3; n. b.] 83 (41,3)	197	n. e. 35 (17,8)	1,30 [0,85; 2,00]; 0,228 ^l

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
immunvermittelte UEs ⁿ (ergänzend dargestellt)	201	11,5 [6,9; n. b.] 89 (44,3)	197	n. e. 11 (5,6)	–
immunvermittelte SUEs ⁿ	201	n. e. 20 (10,0)	197	n. e. 2 (1,0)	6,93 [1,58; 30,31]; 0,003 ¹
immunvermittelte schwere UEs ^{m, n}	201	n. e. 42 (20,9)	197	n. e. 2 (1,0)	15,92 [3,82; 66,38]; < 0,001 ¹
periphere Neuropathie (SMQ, UEs) ^o	201	4,5 [3,7; 5,1] 131 (65,2)	197	n. e. 17 (8,6)	6,41 [3,83; 10,73]; <0,001 ¹
Hautreaktionen ^p	201	0,6 [0,5; 0,7] 162 (80,6)	197	n. e. 51 (25,9)	4,95 [3,60; 6,81]; < 0,001 ¹
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) ^m	201	n. e. 12 (6,0)	197	n. e. 1 (0,5)	10,71 [1,38; 82,92]; 0,005 ¹
schwere Nephrotoxizität ^{m, q}	201	n. e. 25 (12,4)	197	n. e. 15 (7,6)	1,12 [0,57; 2,23]; 0,736 ¹
Obstipation (PT, UEs)	201	n. e. [24,5; n. b.] 49 (24,4)	197	n. e. 71 (36,0)	0,45 [0,30; 0,66]; < 0,001 ¹
Diarrhö (PT, UEs)	201	n. e. [11,1; n. b.] 77 (38,3)	197	n. e. 29 (14,7)	2,30 [1,48; 3,56]; < 0,001 ¹
Dysgeusie (PT, UEs)	201	n. e. 46 (22,9)	197	n. e. 9 (4,6)	4,83 [2,35; 9,92]; < 0,001 ¹
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	201	n. e. [16,6; n. b.] 64 (31,8)	197	n. e. 12 (6,1)	3,85 [2,04; 7,26]; < 0,001 ¹
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	201	n. e. 36 (17,9)	197	n. e. 4 (2,0)	5,47 [1,90; 15,79]; < 0,001 ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^m	201	n. e. 43 (21,4)	197	1,3 [1,0; 1,6] 135 (68,5)	0,14 [0,09; 0,20]; < 0,001 ¹
akute Nierenschädigung (PT, schwere UEs) ^m	201	n. e. 14 (7,0)	197	n. e. 4 (2,0)	3,05 [0,99; 9,36]; 0,041 ¹

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend)</p> <p>b. Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>c. Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>d. Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.</p> <p>e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.</p> <p>f. Eine Zunahme des Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.</p> <p>g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1</p> <p>h. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>j. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>l. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>m. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>n. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 25.0).</p> <p>o. Für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SMQ periphere Neuropathie zeigt sich folgendes Ergebnis: 17 (8,5) vs. 0 (0); HR: n. b. [n. b.; n. b.]; $p = 0,0407$; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 89.</p> <p>p. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich folgendes Ergebnis: 39 (19,4) vs. 2 (1,0); HR: n. b. [n. b.; n. b.]; $p < 0,001$; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 91.</p> <p>q. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)</p>					

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AEOI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitte I 3.2 und I 4.2.2).

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass aufgrund der fixen Behandlungsdauer und des damit verbundenen Abbruchs der Beobachtung im Vergleichsarm die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet (siehe Abschnitt I 5.1.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Auch in den 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt I 4.2.1), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt daher auch erhalten, wenn von der maximalen Situation ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt haben. In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist dabei sowohl in der Hauptanalyse als auch in allen Sensitivitätsanalysen erheblich (siehe Abschnitt I 5.3.1).

Morbidität

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor (siehe Abschnitt I 5.2.4). Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt I 5.2.4). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Männer nicht belegt.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab

Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor (siehe Abschnitt I 5.2.4). Sowohl für Patientinnen und Patienten mit viszerale Metastasen als auch für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt I 5.3.1).

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Rollenfunktion und emotionale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt I 5.2.4). Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin +

Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Männer jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs) und schwere Hyperglykämie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Obstipation (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Obstipation (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt

sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs) und akute Nierenschädigung (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Metastasen (viszerale Metastasen vs. ausschließlich Lymphknoten-Metastasen)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.2 dargestellt.

Tabelle 26: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
EV-302 / KN-A39						
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
Metastasen						
viszerale Metastasen	148	2,7 [1,1; 4,5] 67 (45,3)	157	1,7 [0,8; 2,5] 79 (50,3)	0,92 [0,62; 1,35]	0,622
ausschließlich Lymphknoten	43	n. e. [1,5; n. b.] 16 (37,2)	37	0,5 [0,2; 2,4] 22 (59,5)	0,32 [0,14; 0,73]	0,006
				Interaktion:	0,021 ^c	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Fatigue – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Geschlecht						
weiblich	56	0,7 [0,4; 2,2] 30 (53,6)	51	0,4 [0,2; 0,6] 33 (68,6)	0,21 [0,09; 0,48]	< 0,001
männlich	146	0,5 [0,4; 0,7] 100 (68,5)	151	0,4 [0,4; 0,6] 96 (63,6)	0,98 [0,72; 1,33]	0,898
				Interaktion:	0,027 ^c	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verstopfung – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Metastasen						
viszerale Metastasen	148	2,0 [0,9; 3,1] 71 (48,0)	157	0,6 [0,4; 1,7] 79 (50,3)	0,59 [0,40; 0,87]	0,008
ausschließlich Lymphknoten	43	2,1 [0,6; n. b.] 20 (46,5)	37	0,3 [0,2; 0,5] 25 (67,6)	0,33 [0,14; 0,78]	0,008
				Interaktion:	0,019 ^c	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)						
Geschlecht						
weiblich	56	0,7 [0,4; 1,1] 34 (60,7)	51	0,2 [0,2; 0,4] 37 (72,5)	0,52 [0,28; 0,97]	0,031
männlich	146	0,7 [0,4; 1,1] 91 (62,3)	151	0,5 [0,4; 0,9] 99 (65,6)	0,85 [0,61; 1,19]	0,360
				Interaktion:	0,025 ^c	

Tabelle 26: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)						
Geschlecht						
weiblich	56	10,7 [1,8; n. b.] 20 (35,7)	51	0,9 [0,4; 1,1] 27 (52,9)	0,36 [0,17; 0,79]	0,010
männlich	146	3,2 [1,7; 9,4] 70 (47,9)	151	2,7 [1,3; 5,9] 67 (44,4)	0,89 [0,60; 1,30]	0,549
					Interaktion:	0,014 ^c
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Region, PD-L1-Expression und Lebermetastasen sowie Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p>c. p-Wert aus Wald-Test basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Variable Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung.</p> <p>d. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse</p>						

Morbidity

stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit viszerale Metastasen als auch für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt I 5.3.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Rollenfunktion und emotionale Funktion

Für die Endpunkte Rollenfunktion und emotionale Funktion liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

Für Männer zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

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

I 5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 5.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 27).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Beim stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF Item 3) zeigten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn im Mittel niedrige Werte (ca. 3 Punkte; dies entspricht einem geringen Schmerz), die sich im Studienverlauf kaum änderten. Der pU legt keine Informationen dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten jeweils welcher Score des BPI-SF Item 3 zu Studienbeginn vorlag. Zudem legt der pU keine Informationen dazu vor, welche Werte die Patientinnen und Patienten nach dem Eintreten einer Verschlechterung im Endpunkt stärkster Schmerz aufwiesen. Allerdings änderten sich die zu Studienbeginn vorliegenden mittleren Werten im Studienverlauf kaum. Daher wird der Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Verstopfung

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der

Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Hauptanalyse	n. e. vs. 12,1 Monate HR: 0,41 [0,30; 0,56]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Sensitivitätsanalyse 1 ^c	n. e. vs. 15,9 Monate HR: 0,49 [0,35; 0,68]; p < 0,001	
Sensitivitätsanalyse 2 ^d	n. e. vs. 17,4 Monate HR: 0,54 [0,39; 0,74]; p < 0,001	
Sensitivitätsanalyse 3 ^e	n. e. vs. 15,7 Monate HR: 0,45 [0,32; 0,61]; p < 0,001	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Metastasen		
viszerale Metastasen	2,7 vs. 1,7 Monate HR: 0,92 [0,62; 1,35]; p = 0,622	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ausschließlich Lymphknoten	n. e. vs. 0,5 Monate HR: 0,32 [0,14; 0,73]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	keine geeigneten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue Geschlecht		
weiblich	0,7 vs. 0,4 Monate HR: 0,21 [0,09; 0,48]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
männlich	0,5 vs. 0,4 Monate HR: 0,98 [0,72; 1,33]; p = 0,898	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,8 vs. 0,9 Monate HR: 0,71 [0,53; 0,96]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schmerzen	1,1 vs. 0,9 Monate HR: 0,78 [0,58; 1,05]; p = 0,100	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	2,0 vs. 1,5 Monate HR: 0,86 [0,63; 1,18]; p = 0,351	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	1,5 vs. 1,3 Monate HR: 0,90 [0,65; 1,24]; p = 0,544	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	0,9 vs. 1,1 Monate HR: 0,94 [0,69; 1,28]; p = 0,748	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Verstopfung Metastasen		
viszerale Metastasen	0,7 vs. 0,4 Monate HR: 0,59 [0,40; 0,87]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
ausschließlich Lymphknoten	2,1 vs. 0,3 Monate HR: 0,33 [0,14; 0,78]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_0 < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	2,0 vs. 4,5 Monate HR: 1,34 [0,97; 1,87]; p = 0,070	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	1,5 vs. 1,3 Monate HR: 0,88 [0,65; 1,20]; p = 0,468	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	1,1 vs. 0,9 Monate HR: 0,95 [0,70; 1,29]; p = 0,788	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	1,1 vs. 0,7 Monate HR: 0,80 [0,60; 1,07]; p = 0,129	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion Geschlecht		
weiblich	0,7 vs. 0,2 Monate HR: 0,52 [0,28; 0,97]; p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
männlich	0,7 vs. 0,5 Monate HR: 0,85 [0,61; 1,19]; p = 0,360	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion Geschlecht		
weiblich	10,7 vs. 0,9 Monate HR: 0,36 [0,17; 0,79]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
männlich	3,2 vs. 2,7 Monate HR: 0,89 [0,60; 1,30]; p = 0,549	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	1,5 vs. 0,9 Monate HR: 0,80 [0,60; 1,08]; p = 0,151	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	0,9 vs. 0,9 Monate HR: 1,06 [0,78; 1,43]; p = 0,700	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^h		
SUEs	7,9 vs. 5,4 Monate HR: 0,87 [0,64; 1,18]; p = 0,365	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,6 vs. 0,7 Monate HR: 0,46 [0,36; 0,58]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	14,0 vs. n. e. Monate HR: 1,30 [0,85; 2,00]; p = 0,228	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 6,93 [1,58; 30,31] HR: 0,14 [0,03; 0,63] [!] ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 15,92 [3,82; 66,38] HR: 0,06 [0,02; 0,26] [!] ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
periphere Neuropathie (UEs)	4,5 vs. n. e. Monate HR: 6,41 [3,83; 10,73] HR: 0,16 [0,09; 0,26] [!] ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hautreaktionen (UEs)	0,6 vs. n. e. Monate HR: 4,95 [3,60; 6,81] HR: 0,20 [0,15; 0,28] [!] ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hyperglykämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 10,71 [1,38; 82,92] HR: 0,09 [0,01; 0,72] [!] ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere Nephrotoxizität, (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,12 [0,57; 2,23]; p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
weitere spezifische UEs		
Obstipation (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,45 [0,30; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,30 [1,48; 3,56] HR: 0,43 [0,28; 0,67] [!] ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Dysgeusie (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,83 [2,35; 9,92] HR: 0,21 [0,10; 0,43] [!] ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,85 [2,04; 7,26] HR: 0,26 [0,14; 0,49] [!] ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
endokrine Erkrankung (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 5,47 [1,90; 15,79] HR: 0,18 [0,06; 0,53] [!] ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e. vs. 1,3 Monate HR: 0,14 [0,09; 0,20]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
akute Nierenschädigung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,05 [0,99; 9,36]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^l , Ausmaß: gering ^k
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>d. Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>e. Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.2.1.</p> <p>f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1.</p> <p>g. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>h. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>i. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>j. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>k. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer^a	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rollenfunktion, emotionale Funktion (je EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metastasen (ausschließlich Lymphknoten): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Fatigue (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Verstopfung (EORTC QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metastasen (viszerale Metastasen): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▫ Metastasen (ausschließlich Lymphknoten): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs, schwere Hyperglykämie (schwere UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ akute Nierenschädigung (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstipation (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs), Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. Für die Endpunkte der Nebenwirkungen führt die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.	

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Insbesondere für die Endpunkte der Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen auf einen verkürzten Zeitraum und bilden nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung ab und somit im Vergleichsarm lediglich den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab, sowie im Interventionsarm lediglich die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sowohl in der Hauptanalyse als auch in allen Sensitivitätsanalysen erheblich ist. Darüber hinaus zeigen sich Vorteile bei einzelnen Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere bei der Gesamtrate der schweren UEs. Demgegenüber stehen Nachteile bei verschiedenen spezifischen UEs, insbesondere bei schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UEs.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen beziehen sich dabei nur auf einen verkürzten Zeitraum von circa 6 Monaten. Da jedoch ein hoher Anteil der Ereignisse bereits in diesem Zeitraum auftritt, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nicht infrage gestellt wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom in der Erstlinientherapie, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 29 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 29: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und			
1	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
2	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^d	Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ^e gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind ^b)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden.</p> <p>c. In die Studie EV-302 / KN-A39 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen (ECOG-PS ≥ 2 in der jeweils relevanten Teilpopulation: Fragestellung 1: 4 [2 %] vs. 2 [1 %]; Fragestellung 2: 11 [5 %] vs. 9 [4 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>e. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

17 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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; Clinical Study Report; Version 1. 2023.
3. Astellas Pharma Global Development. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-302) [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223856>.
4. Seagen. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503421-19-00>.
5. Seattle Genetics. An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer [online]. [Zugriff: 18.11.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004542-15.
6. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med 2024; 390(10): 875-888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117>.
7. Food and Drug Administration. Supplement Approval/Fulfillment Of Postmarketing Requirement [online]. 2023 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2023/761137Orig1s024;%20s025ltr.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-99.html>.

9. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms [online]. 2020 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
10. Astellas Pharma Europe. Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Merck Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) – Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, wenn eine CisplatinTherapie nicht infrage kommt [online]. 2021 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4850/2021-05-20_AM-RL-VI_Carboplatin-Gemcitabin-Urothelkarzinom_BAnz.pdf.
13. Hexal. Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. TEVA. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Powles T, Bellmunt J, Comperat E et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol 2024; 35(6): 485-490. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.03.001>.
16. Merck Europe. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Pfizer. A Study Of Avelumab In Patients With Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Cancer (JAVELIN Bladder 100) [online]. 2024 [Zugriff: 18.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02603432>.
18. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2020; 383(13): 1218-1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
19. European Medicines Agency. Bavencio; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/658/>.
21. European Medicines Agency. Bavencio; Procedural steps taken and scientific information after authorisation [online]. 2024 [Zugriff: 11.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bavencio-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
22. European Medicines Agency. Padcev; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
23. Grivas P, Park SH, Voog E 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. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.030>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475) AND (enfortumab vedotin OR ASG-22CE) [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475)) AND (enfortumab* OR ASG-22CE OR ASG22CE OR (ASG 22CE))

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
enfortumab, ASG-22CE, ASG22CE

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin-geeignet)

I Anhang B.1.1 Mortalität

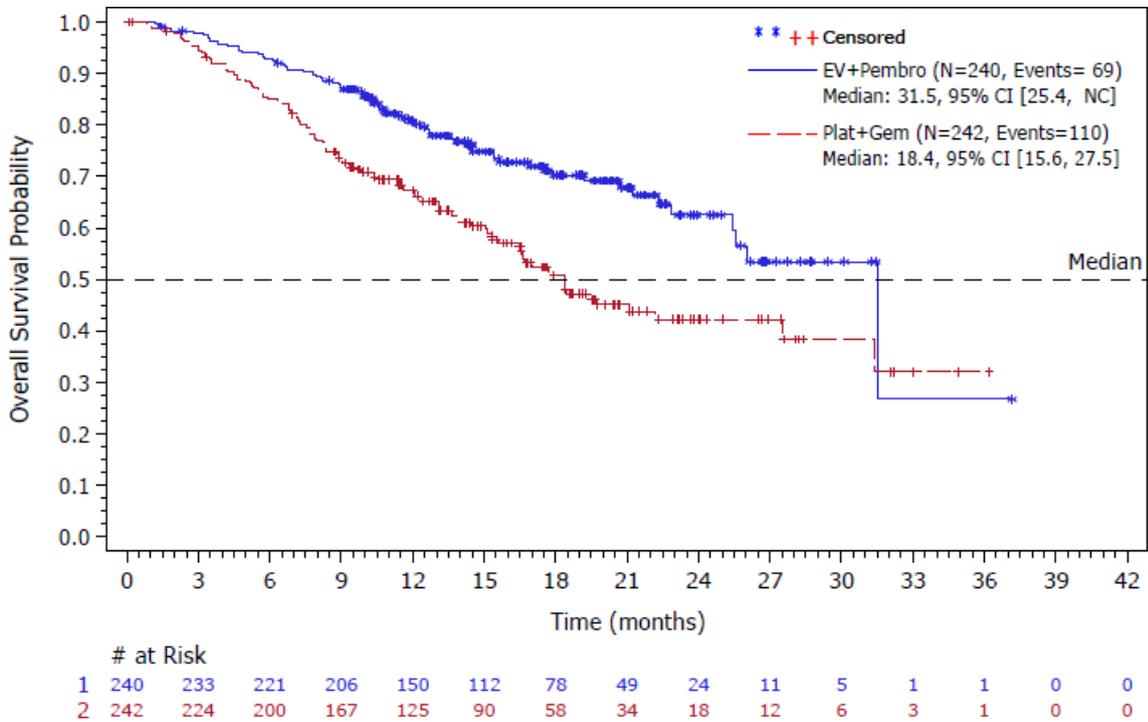


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

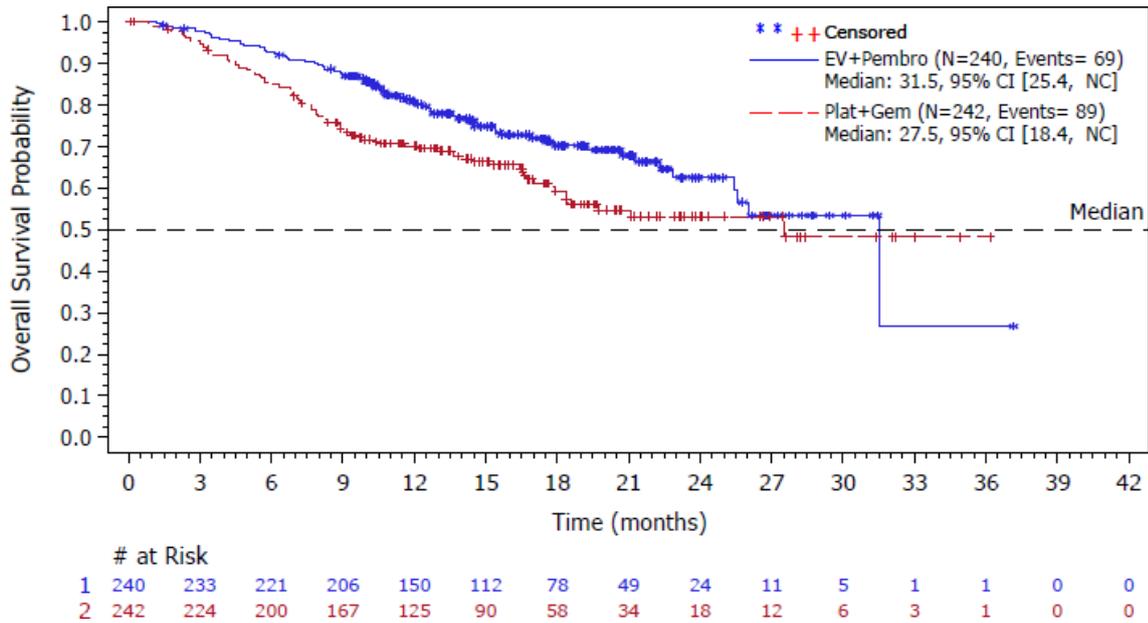


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

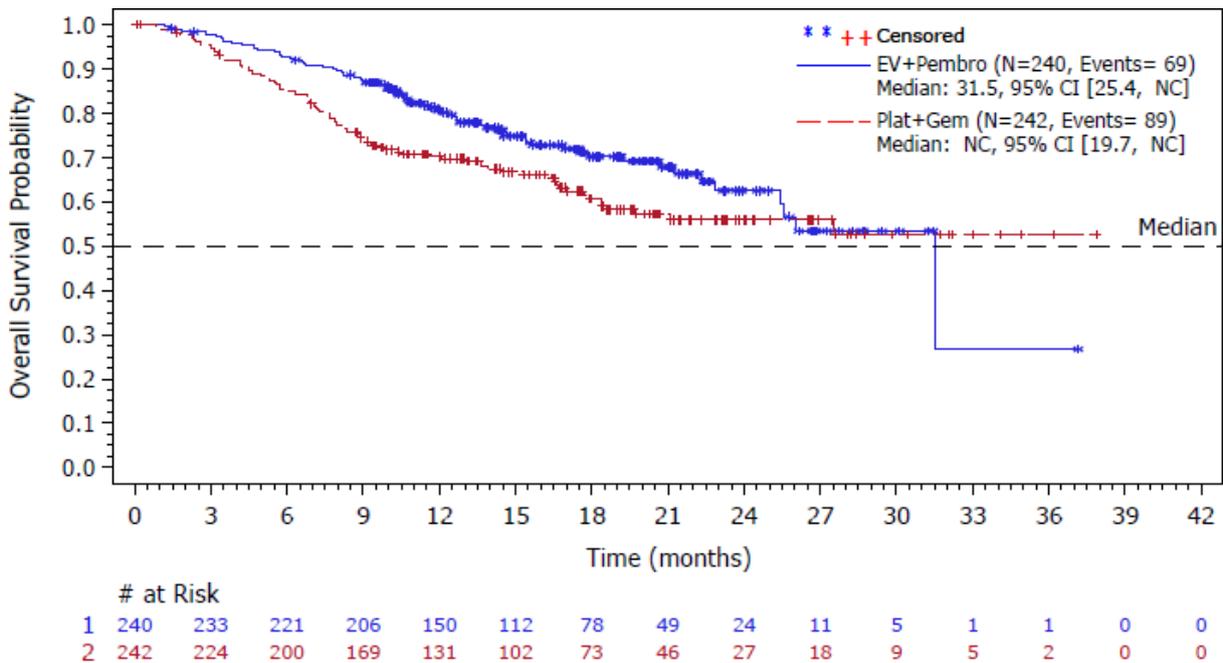


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

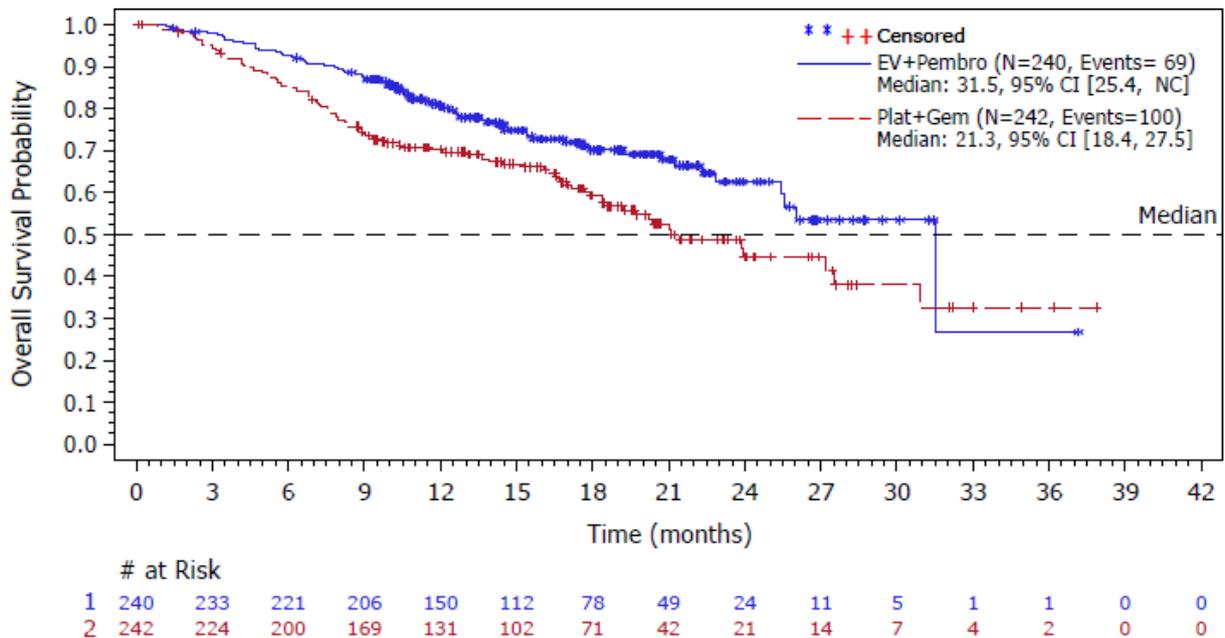


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

I Anhang B.1.2 Morbidität

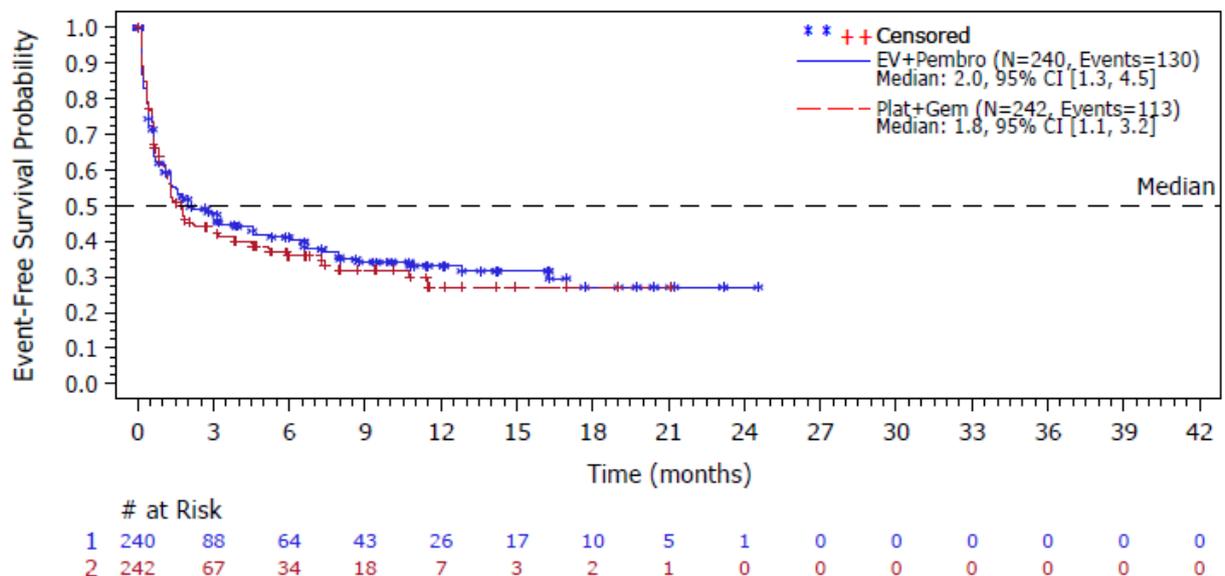


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

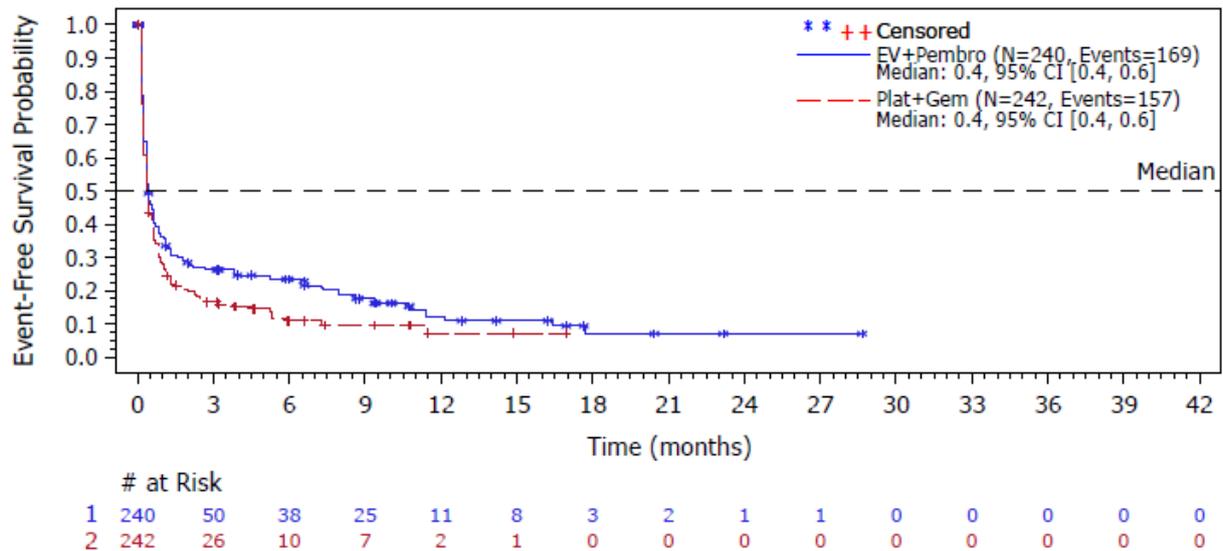


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

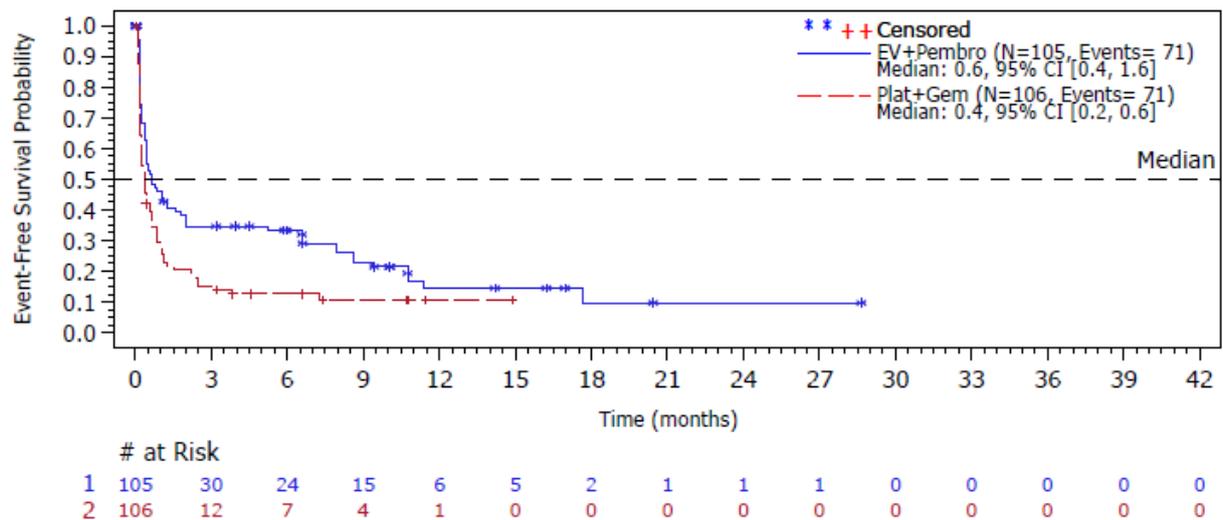


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

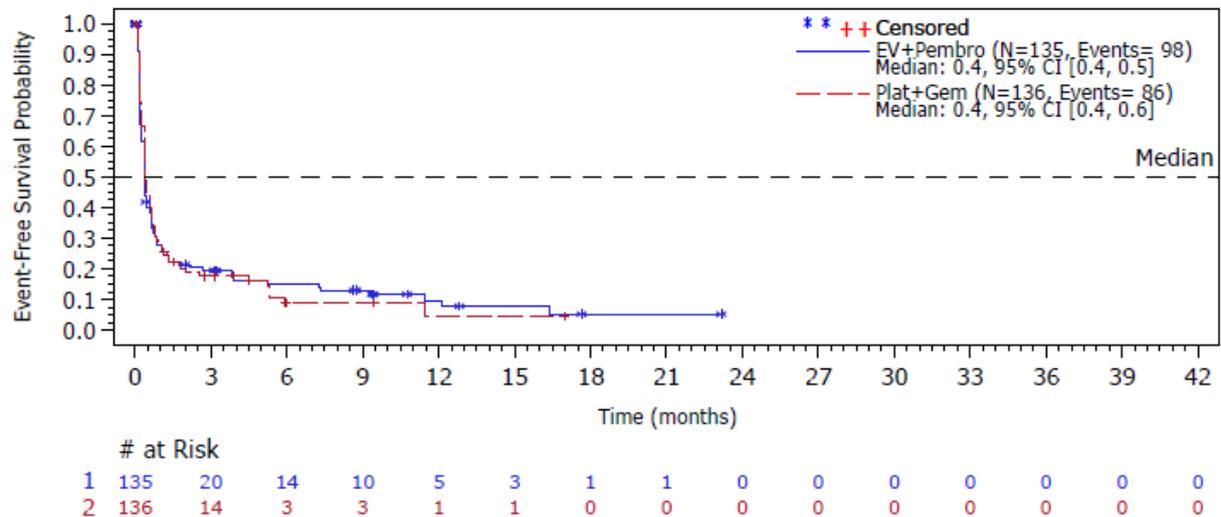


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

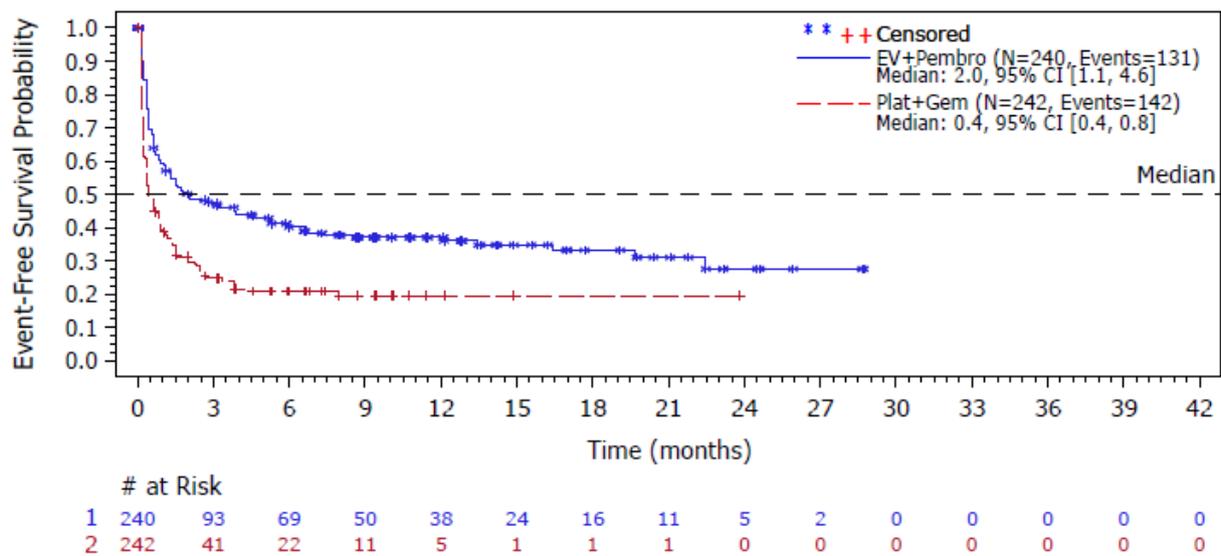


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

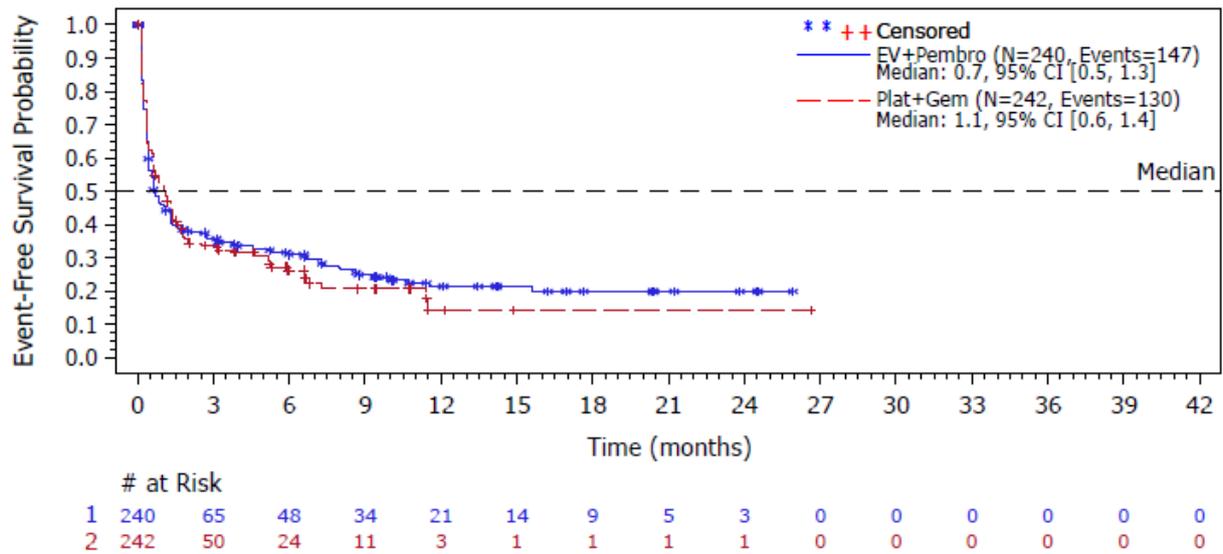


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

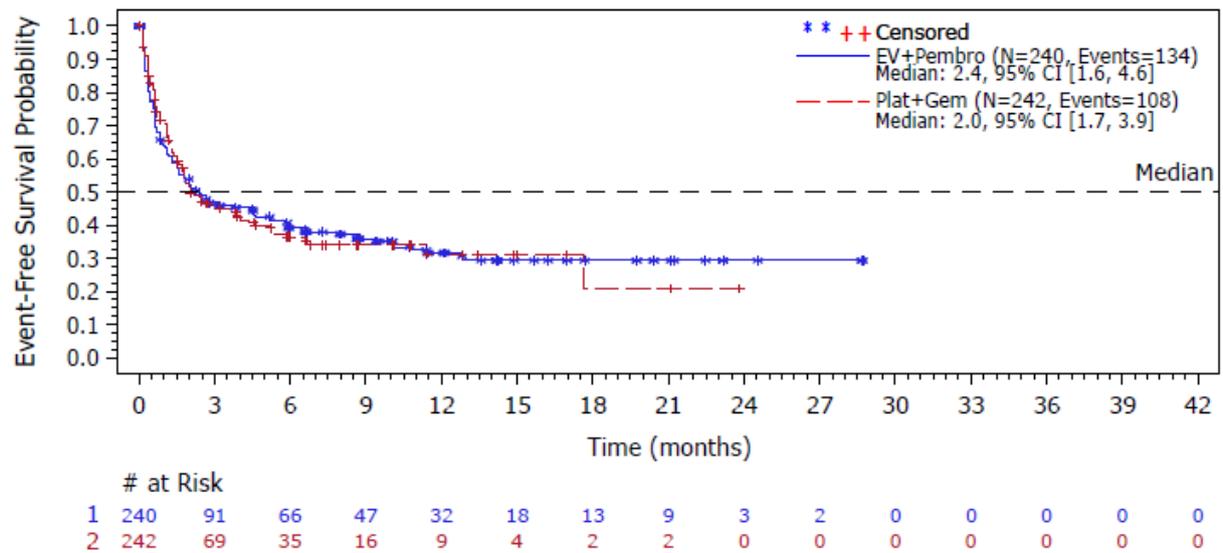


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

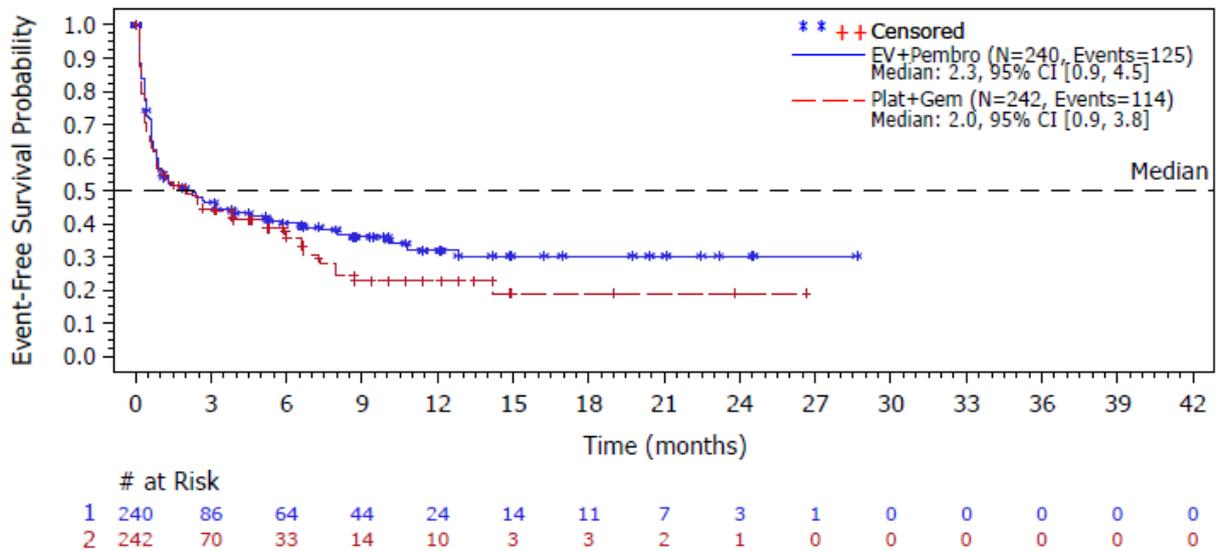


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

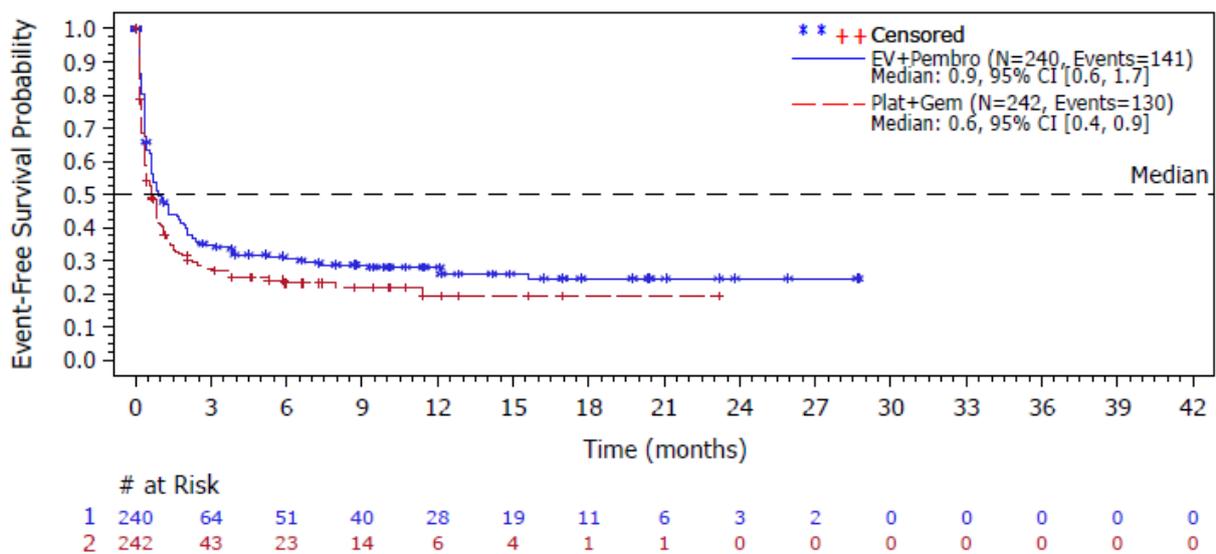


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

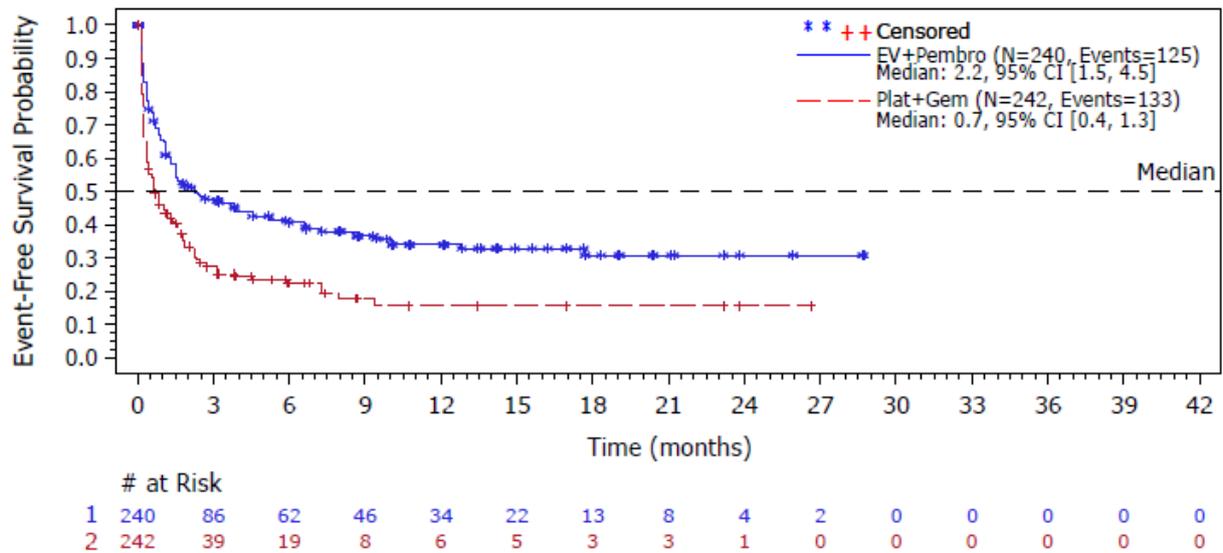


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

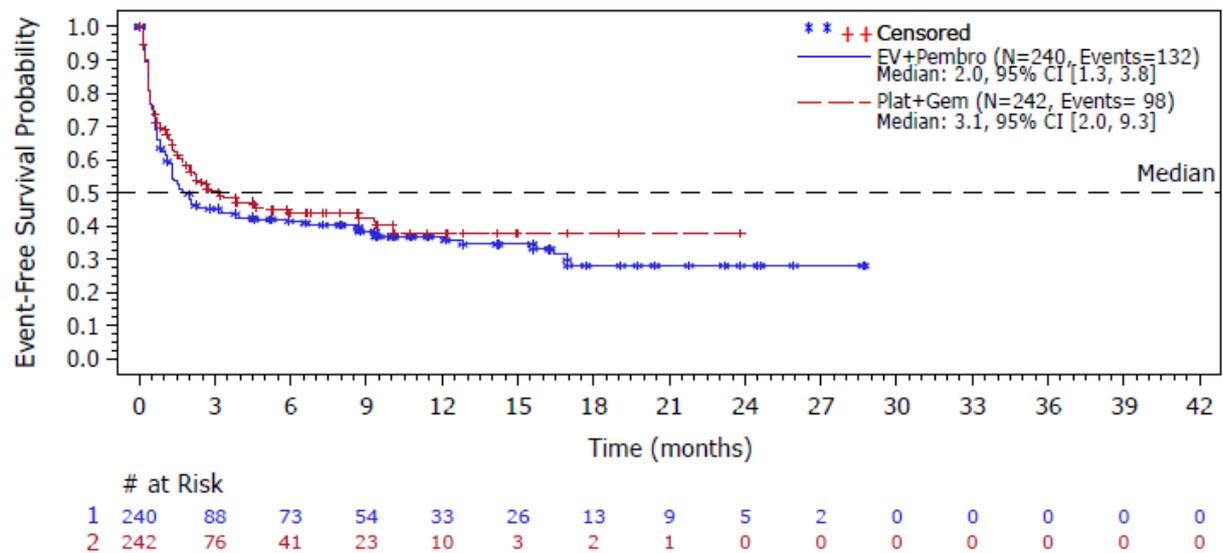


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

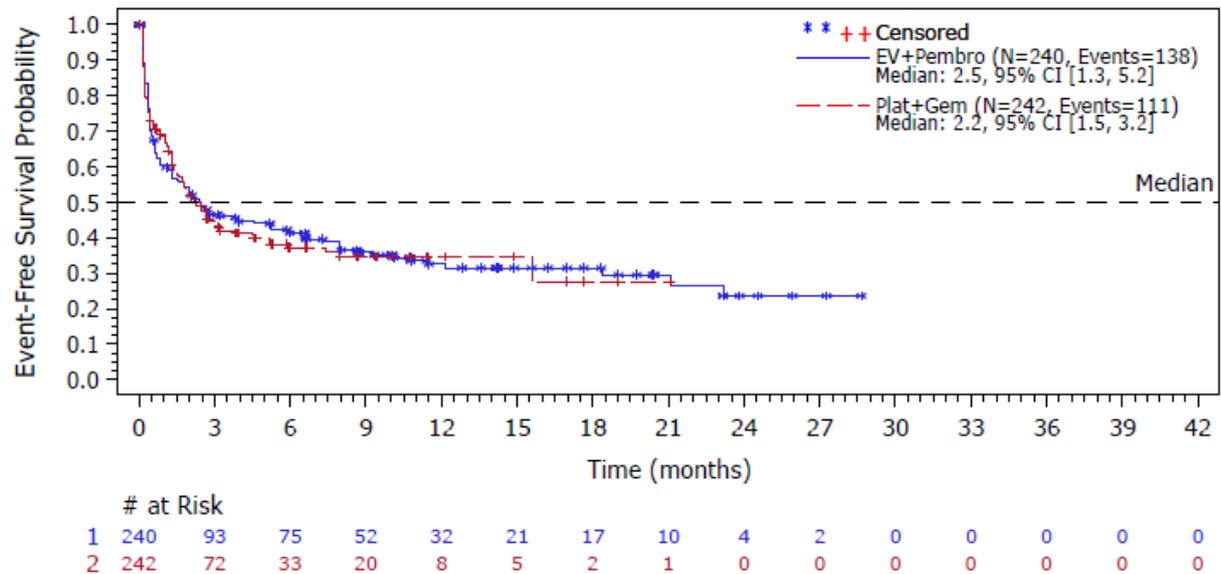


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

I Anhang B.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

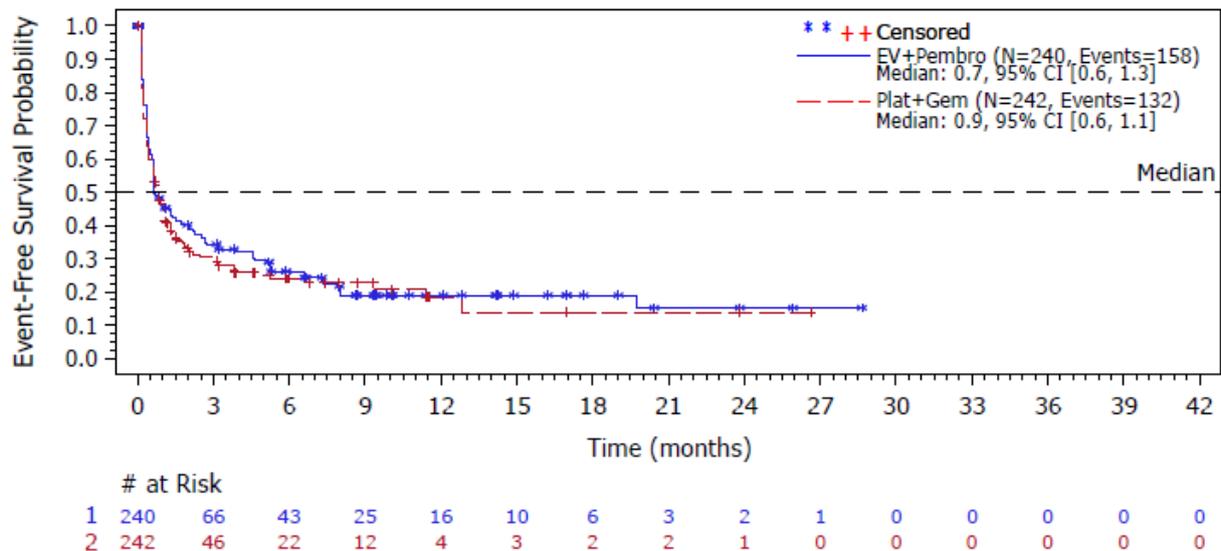


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

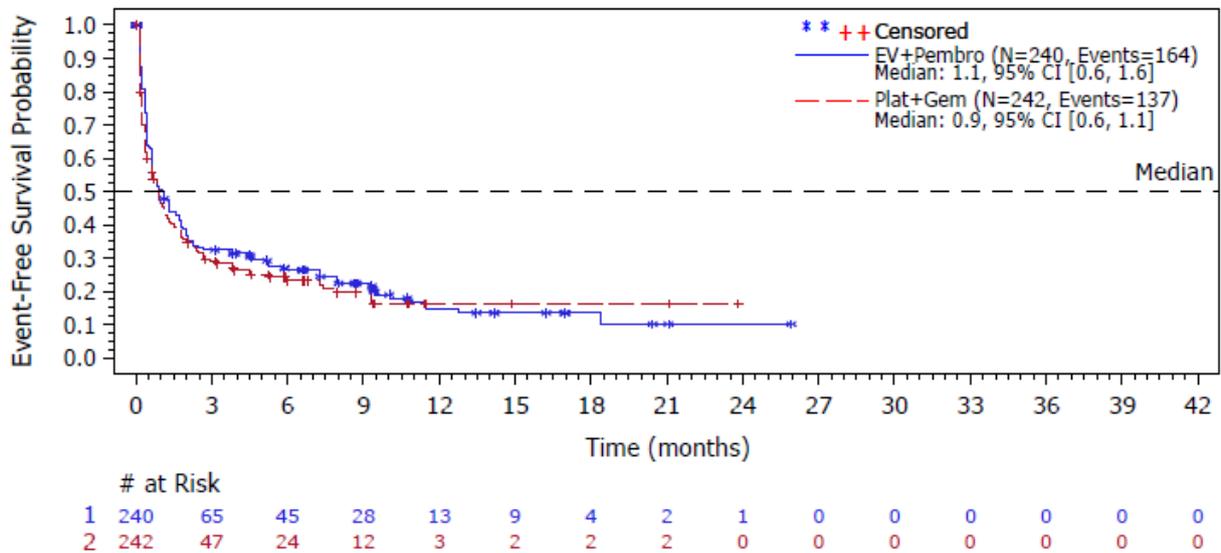


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

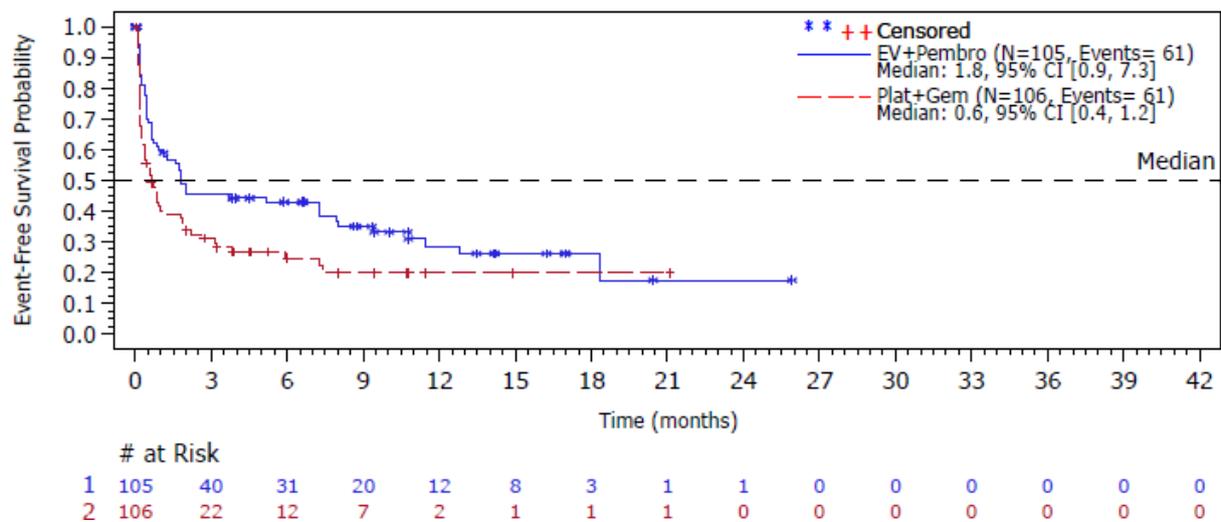


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

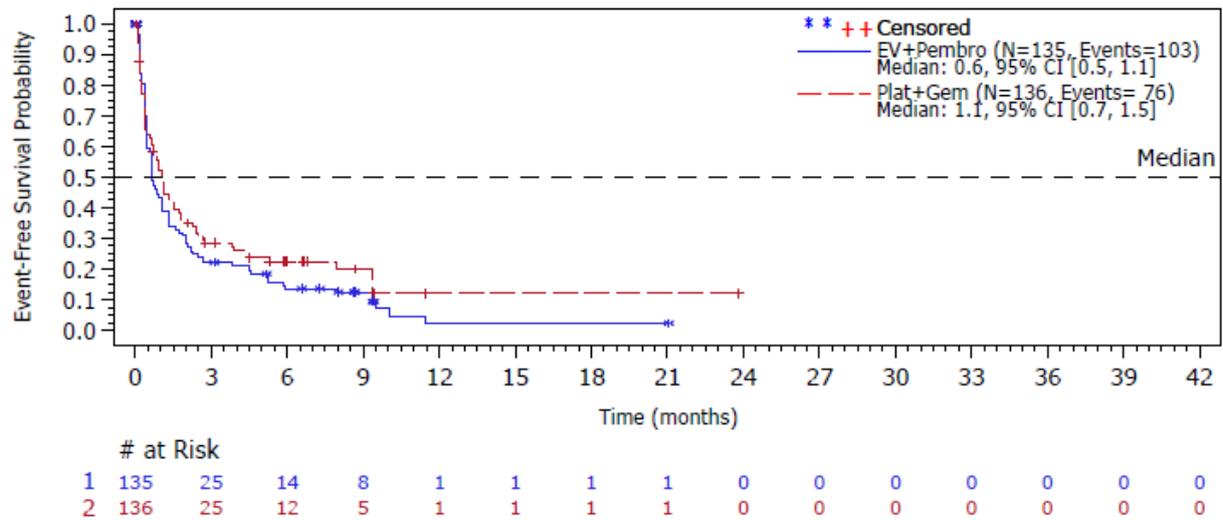


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

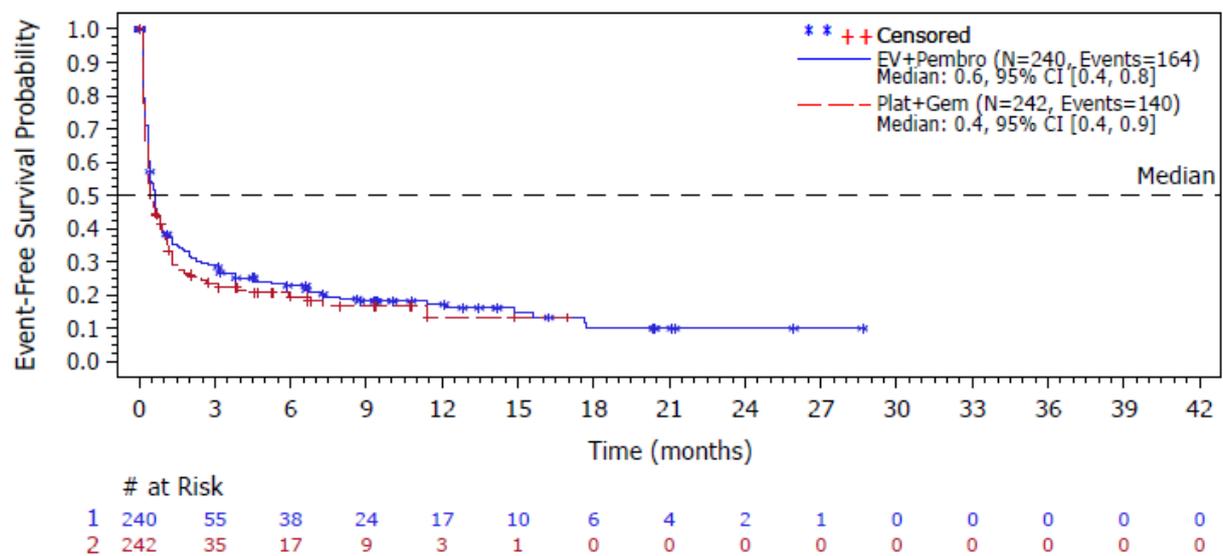


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

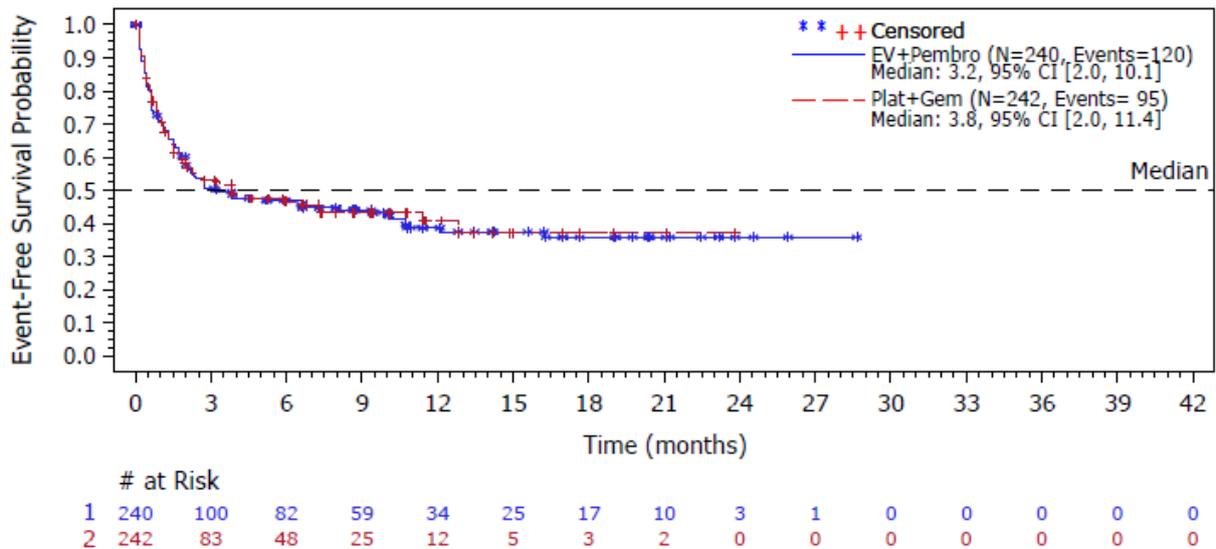


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

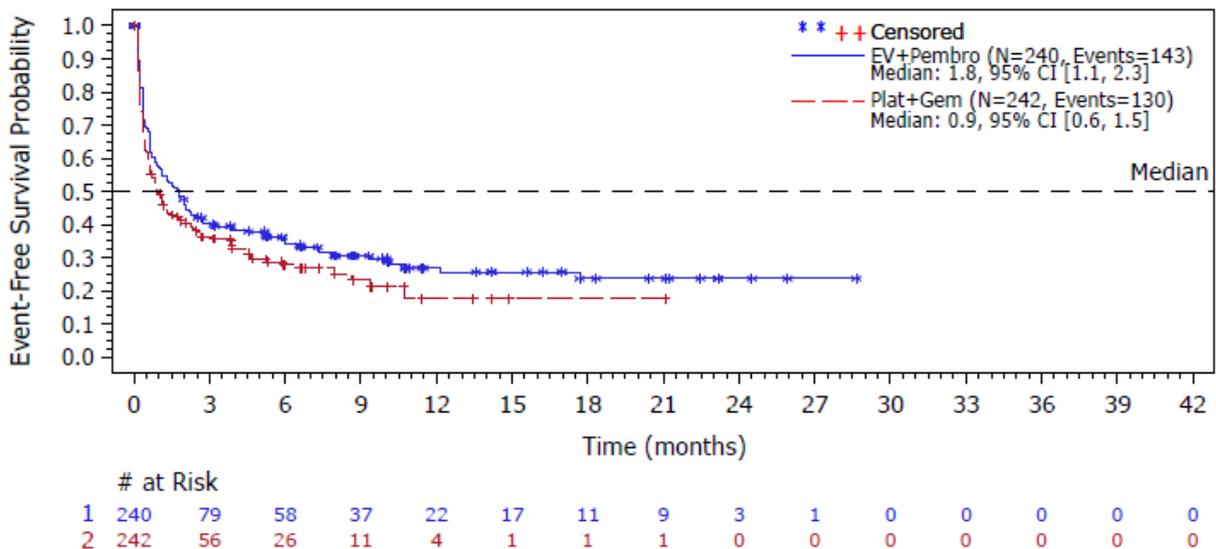


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

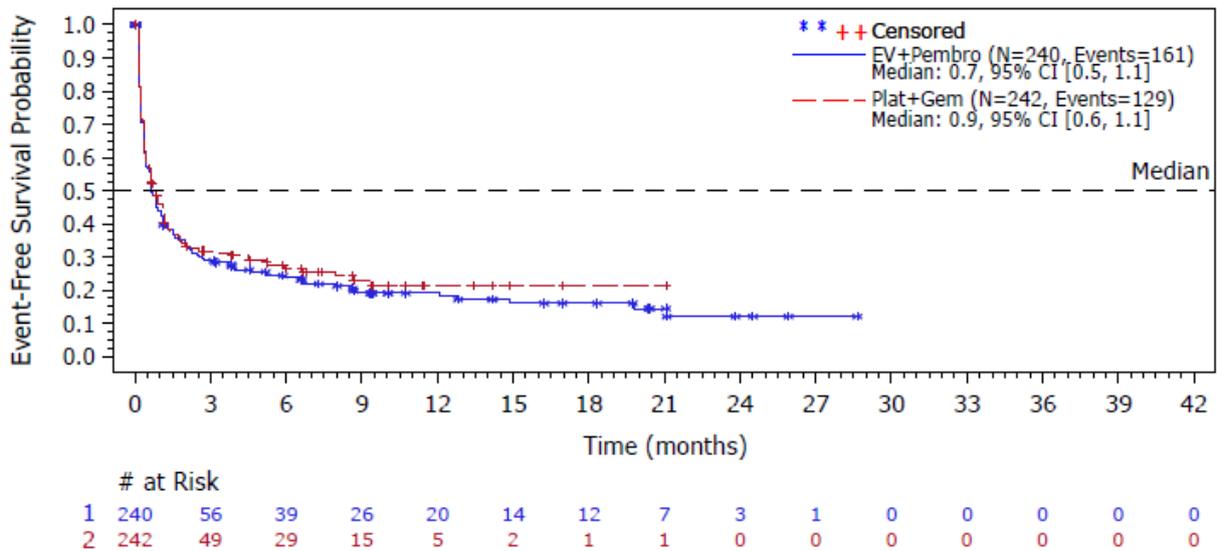


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

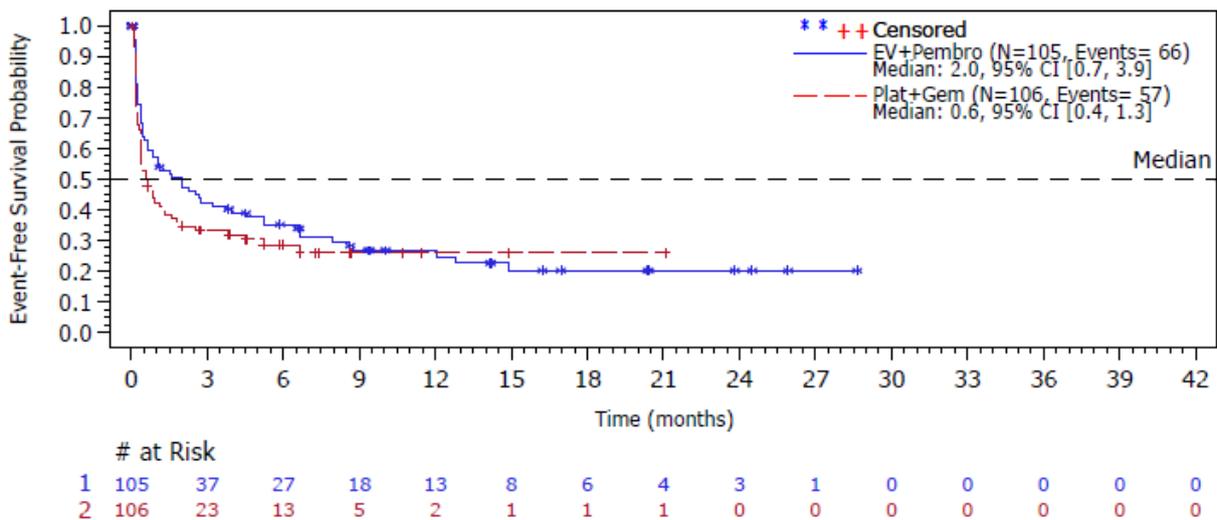


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

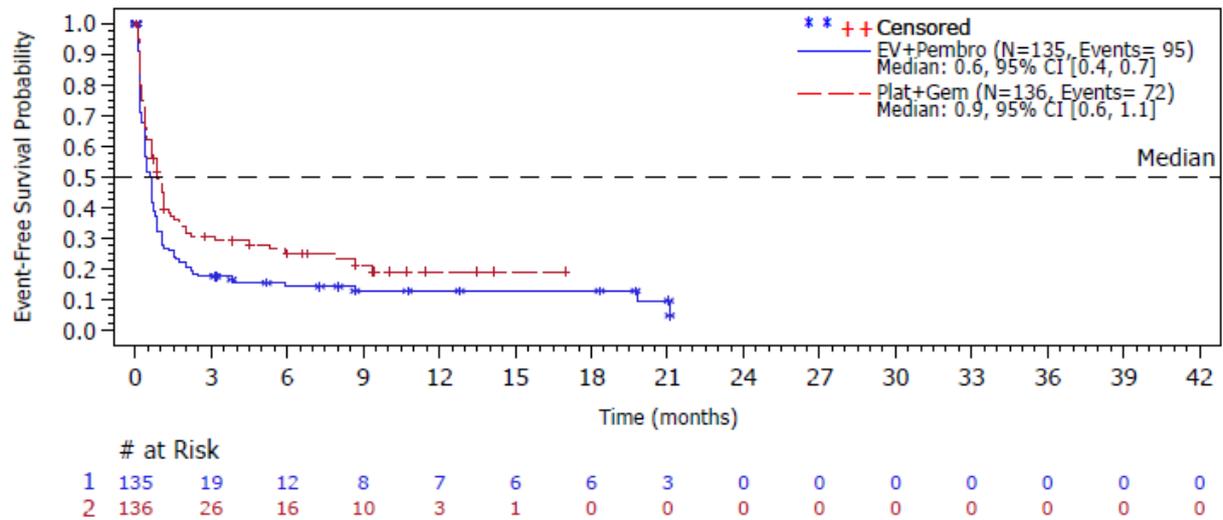


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

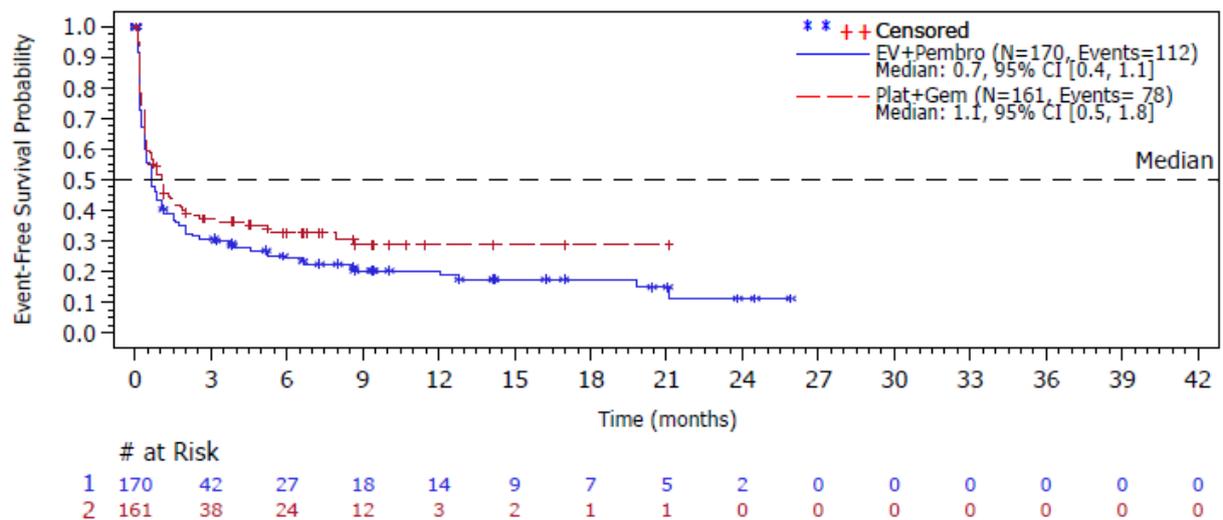


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

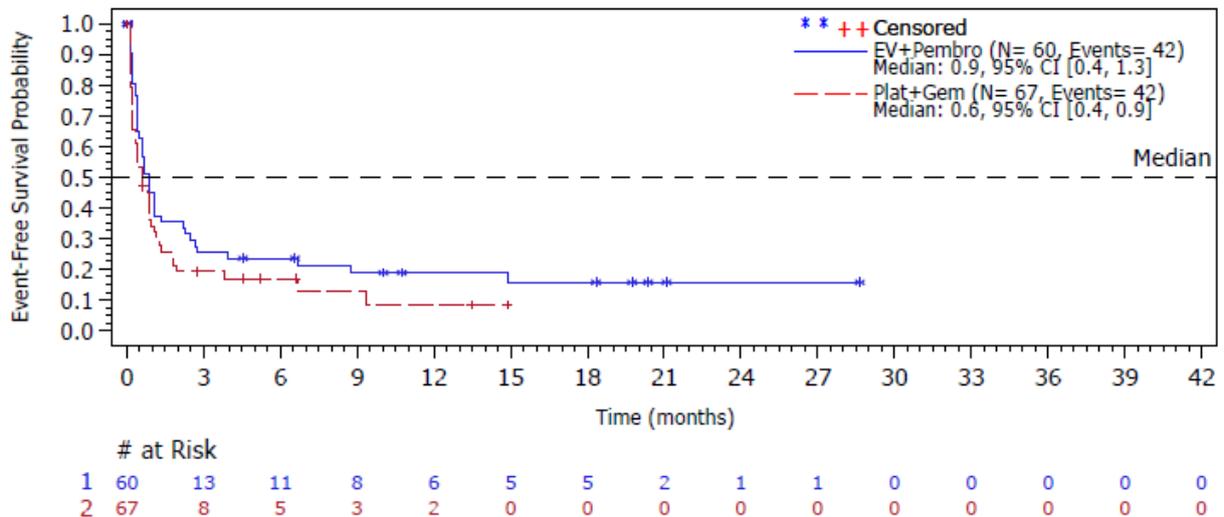


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

I Anhang B.1.4 Nebenwirkungen

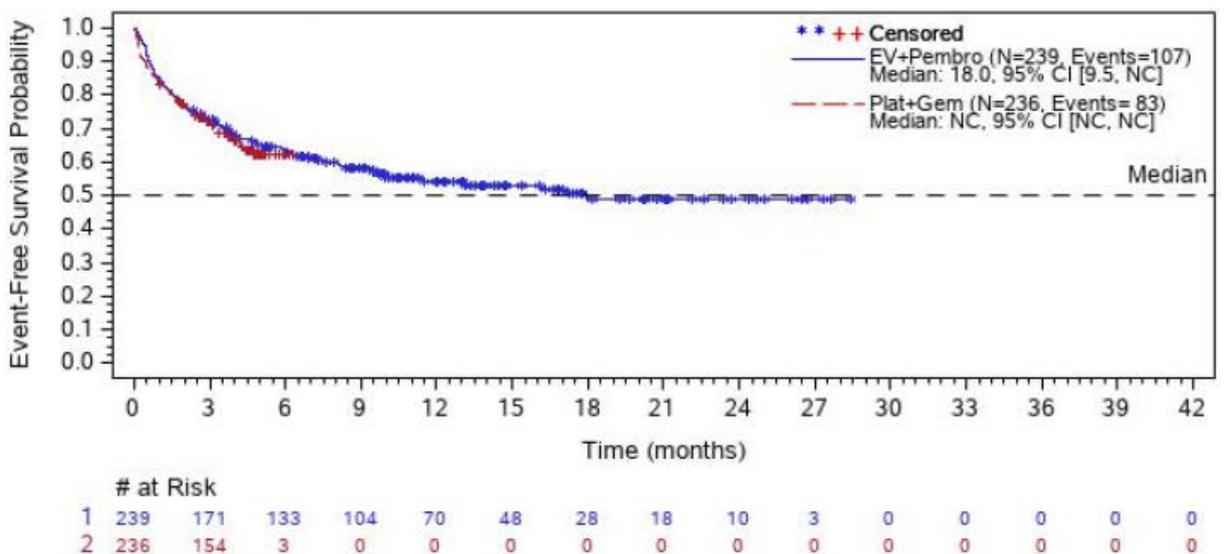


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

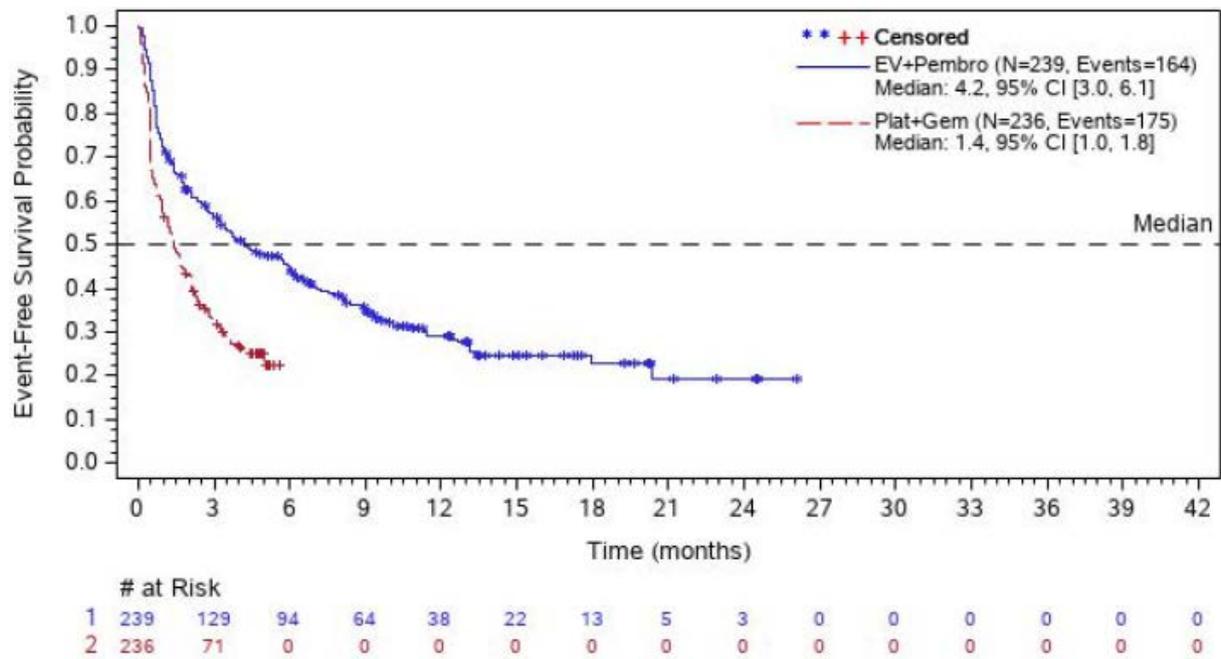


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

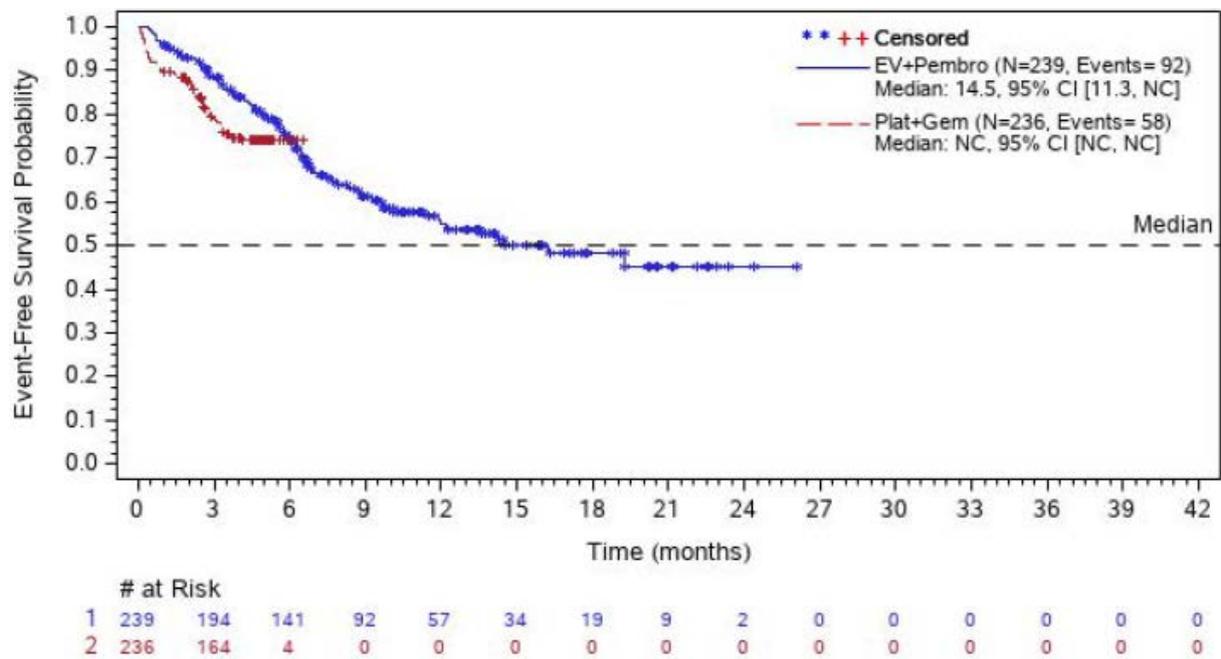


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

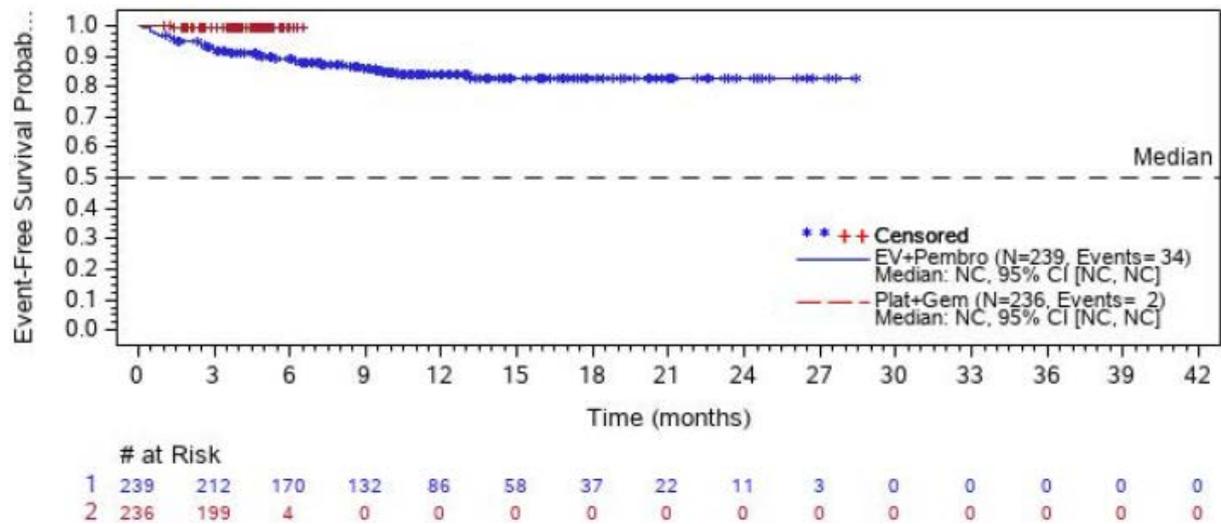


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

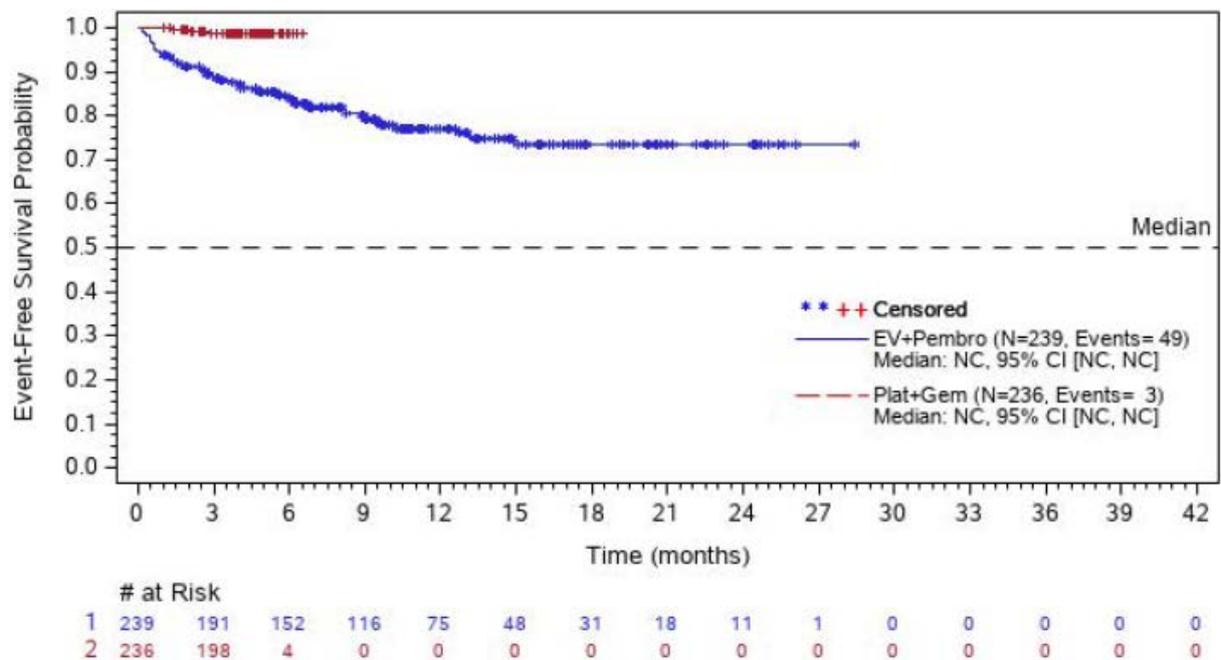


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

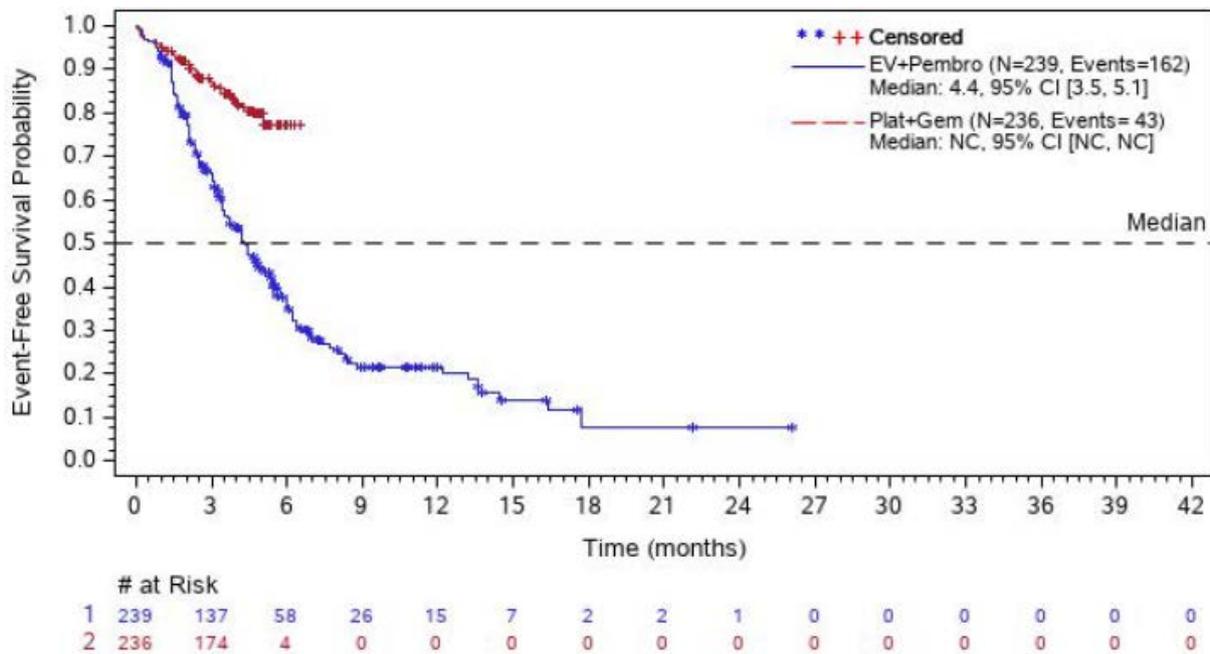


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

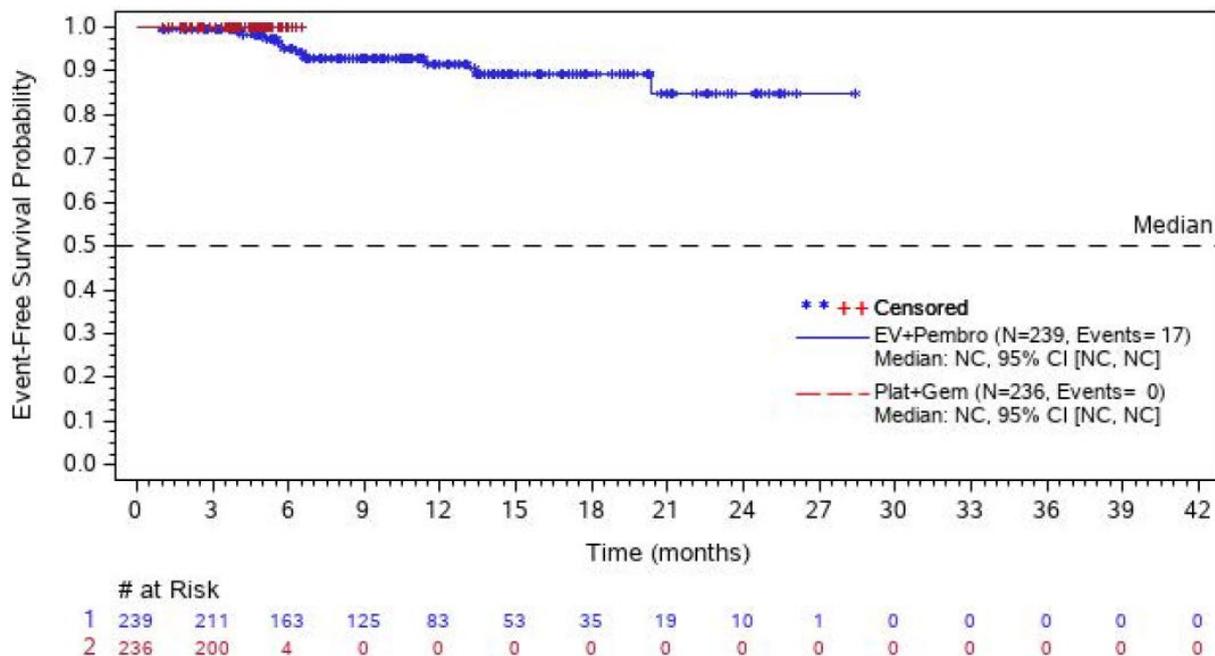


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung

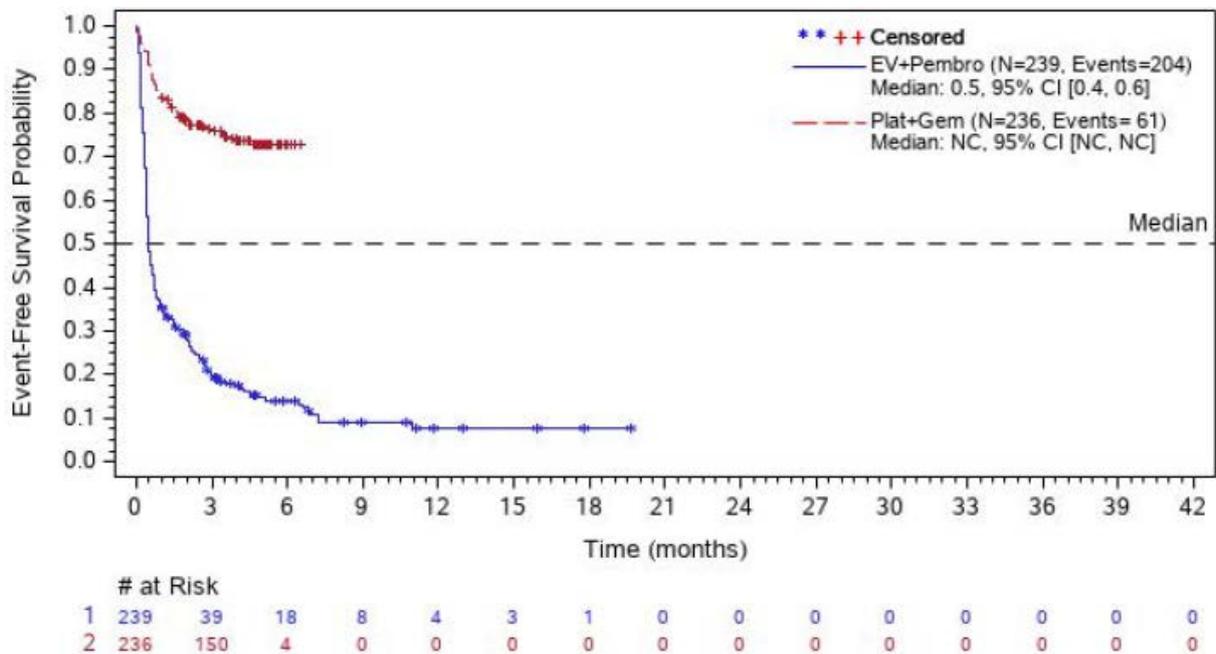


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

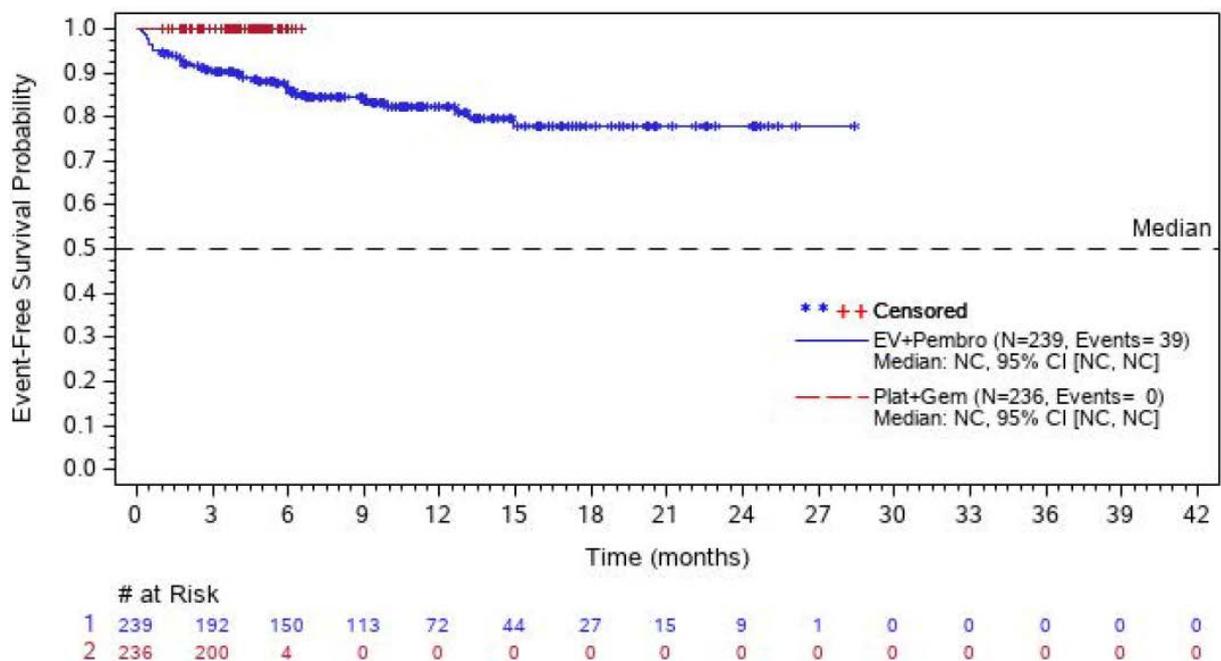


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung

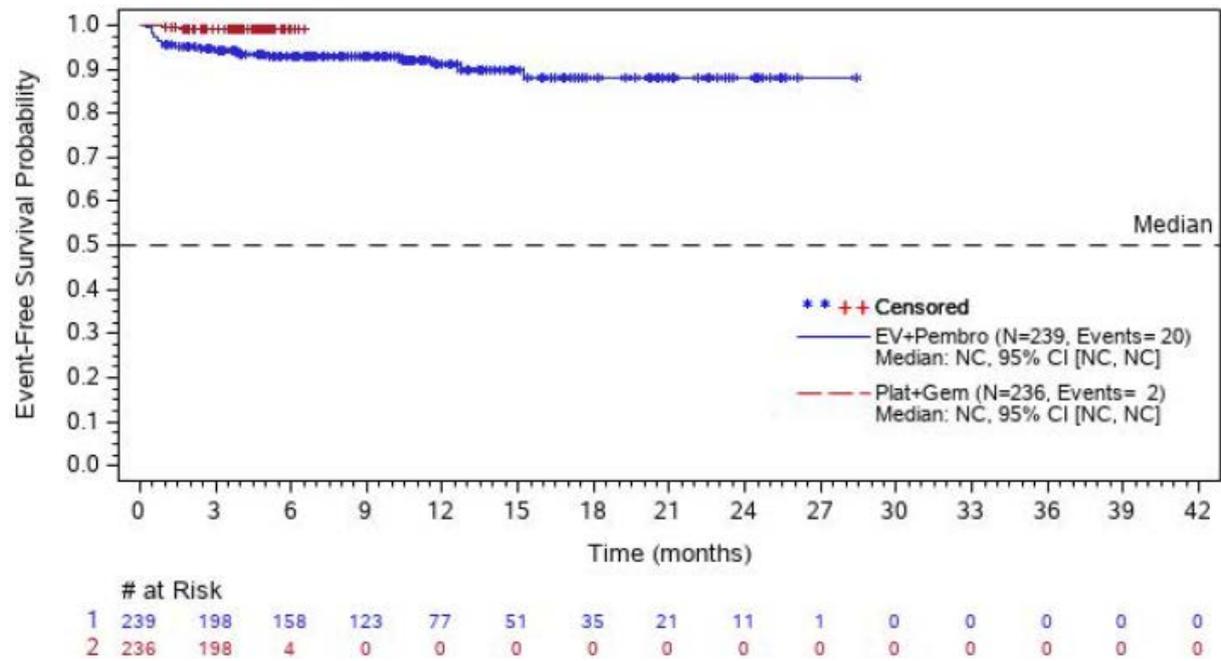


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

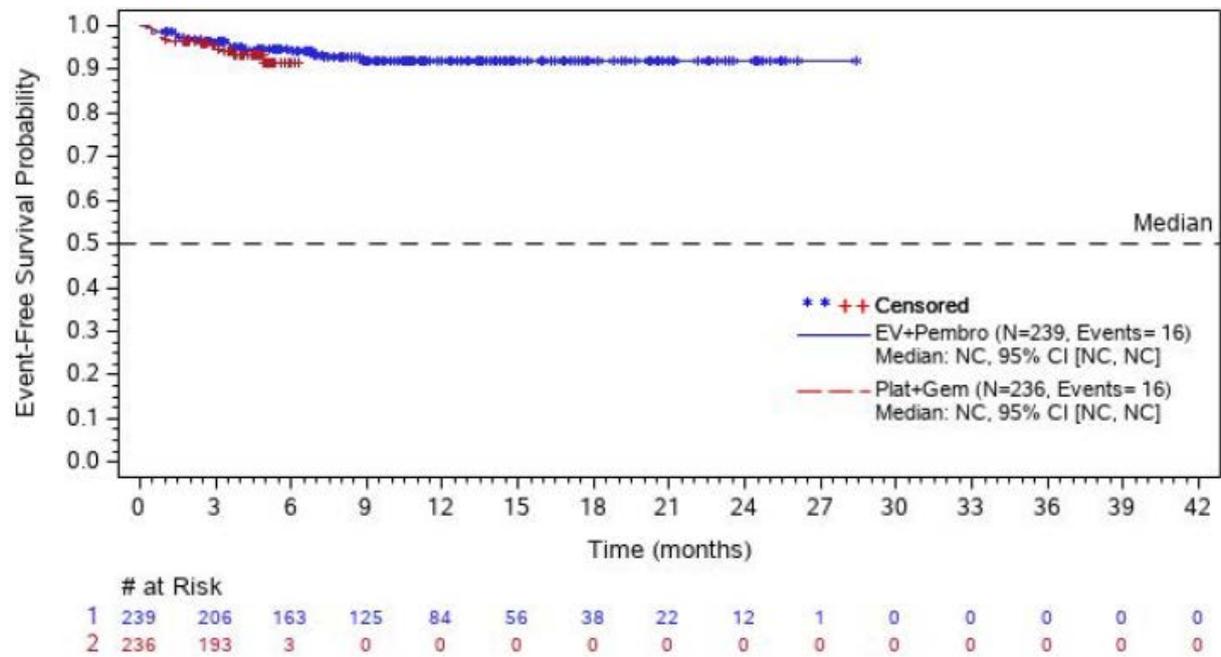


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

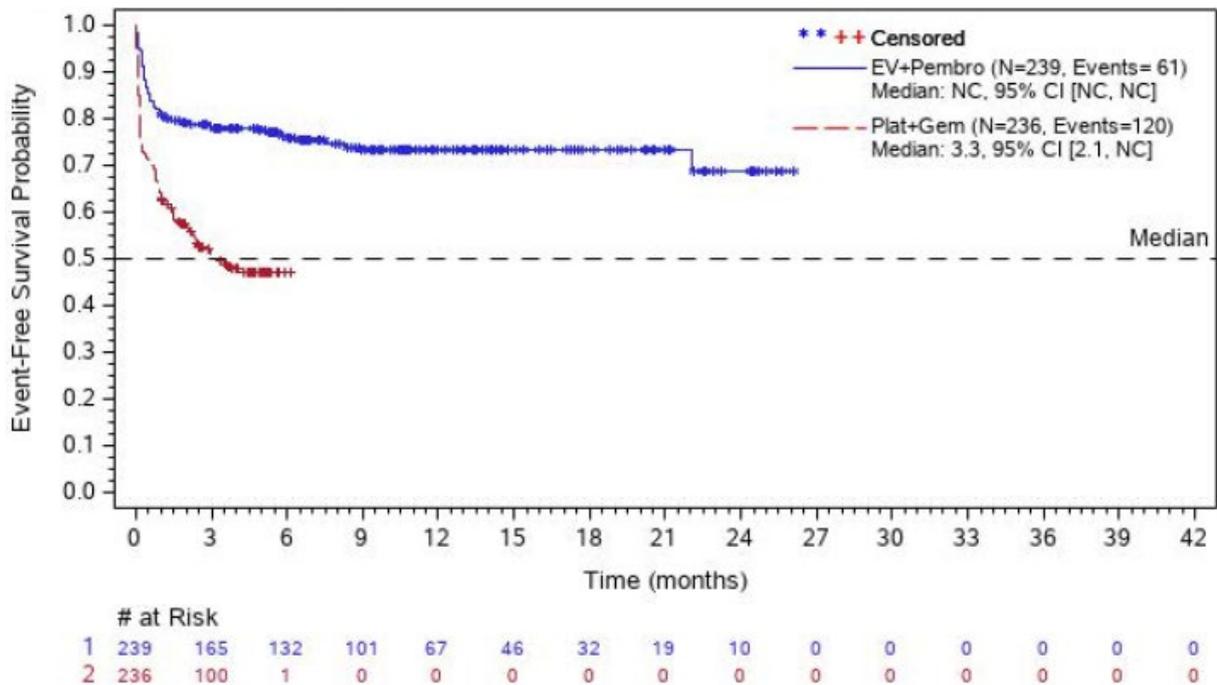


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

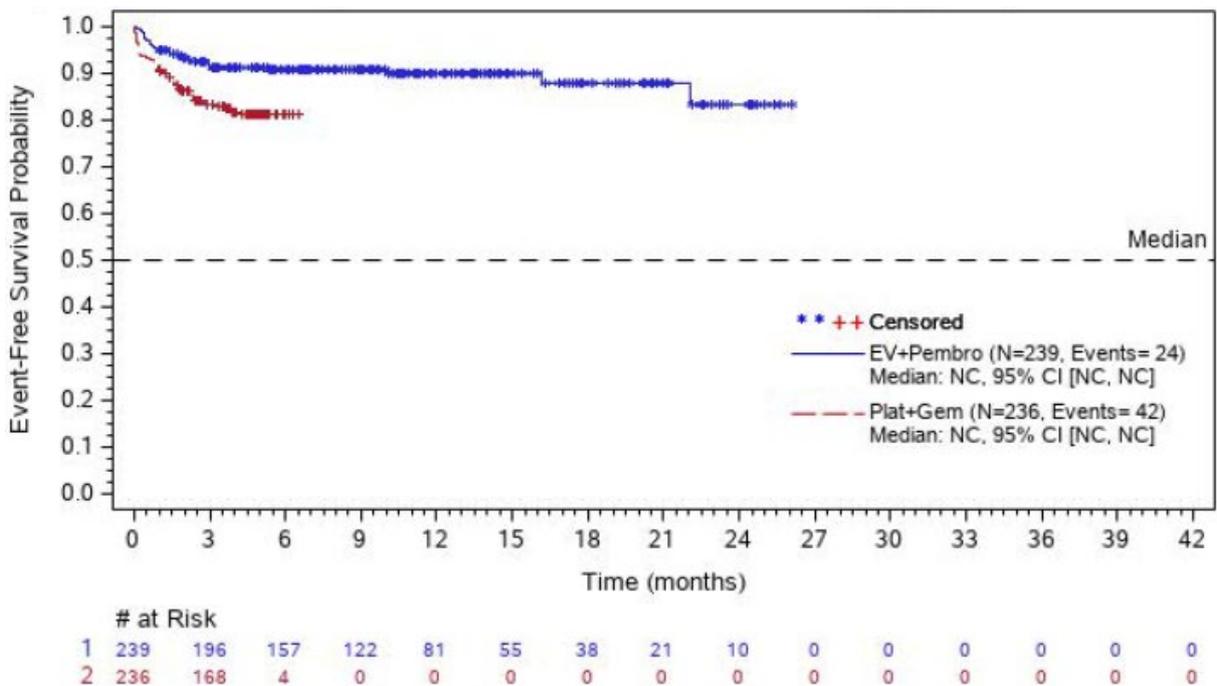


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

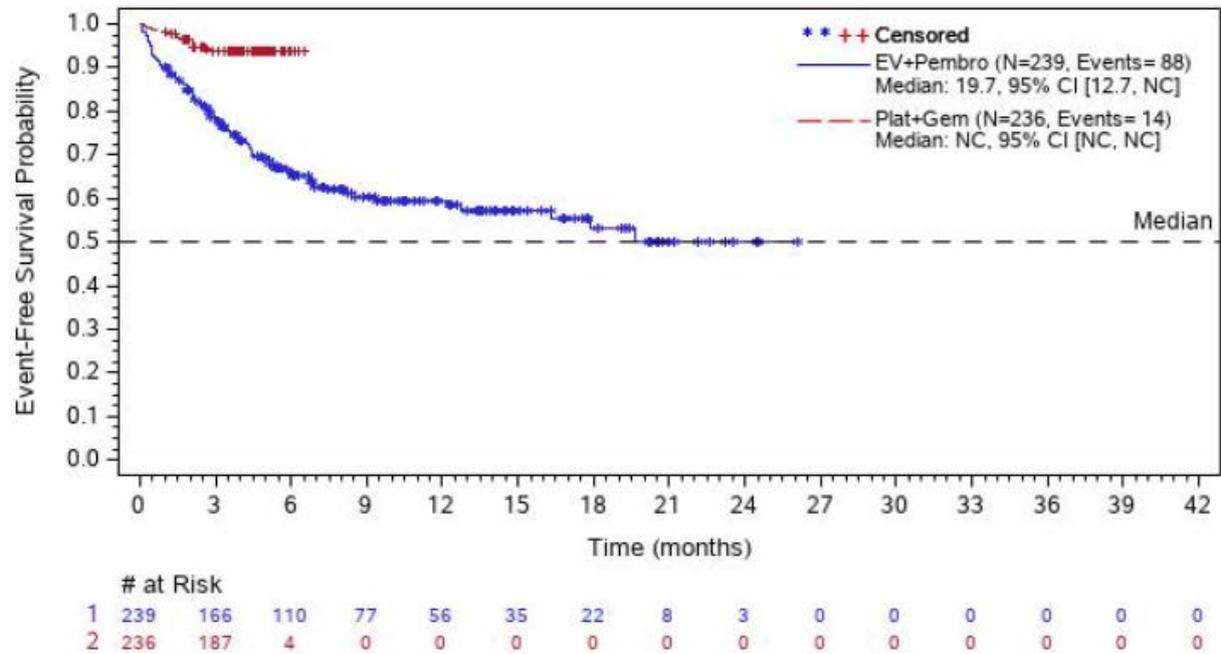


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

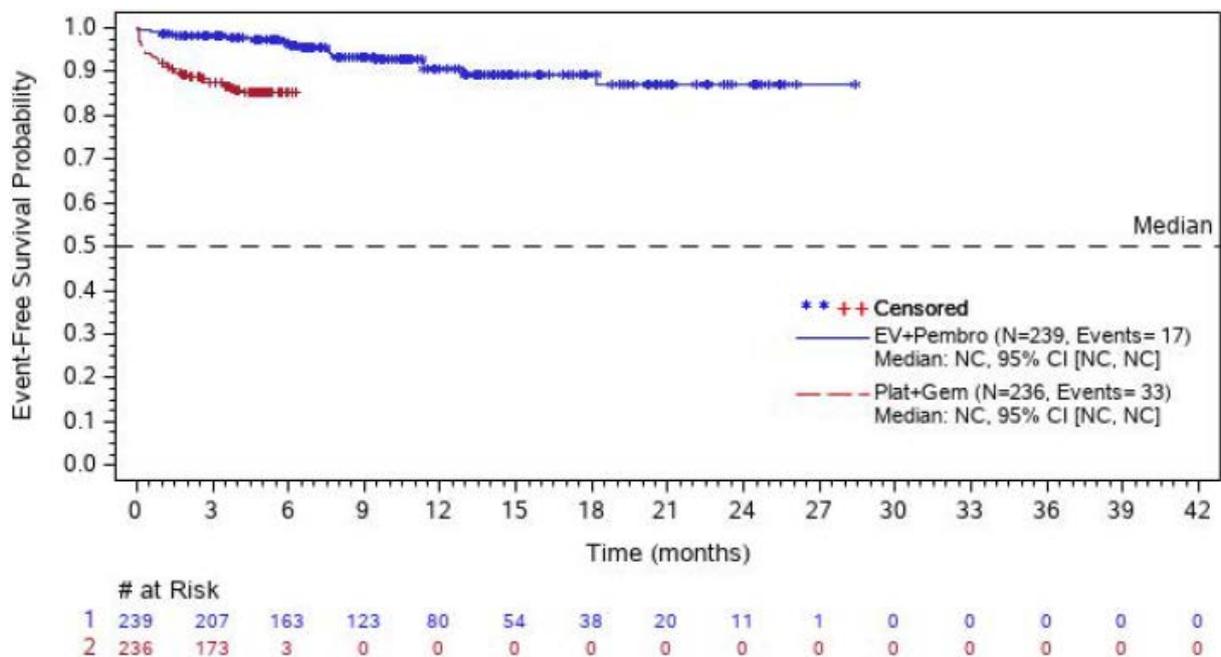


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

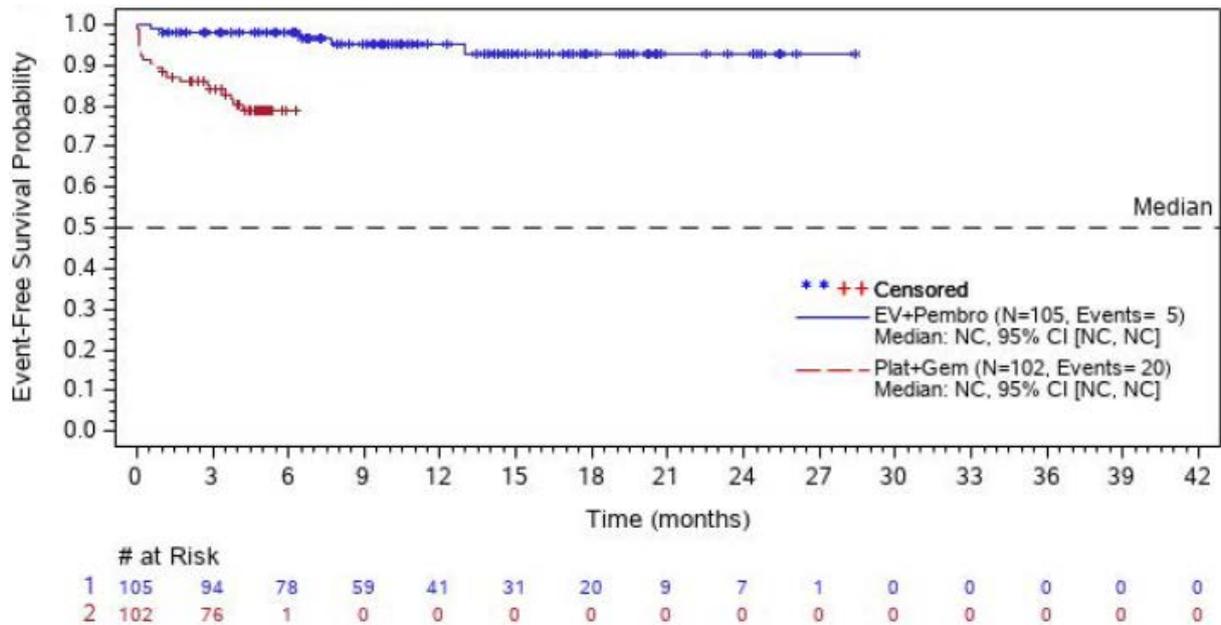


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

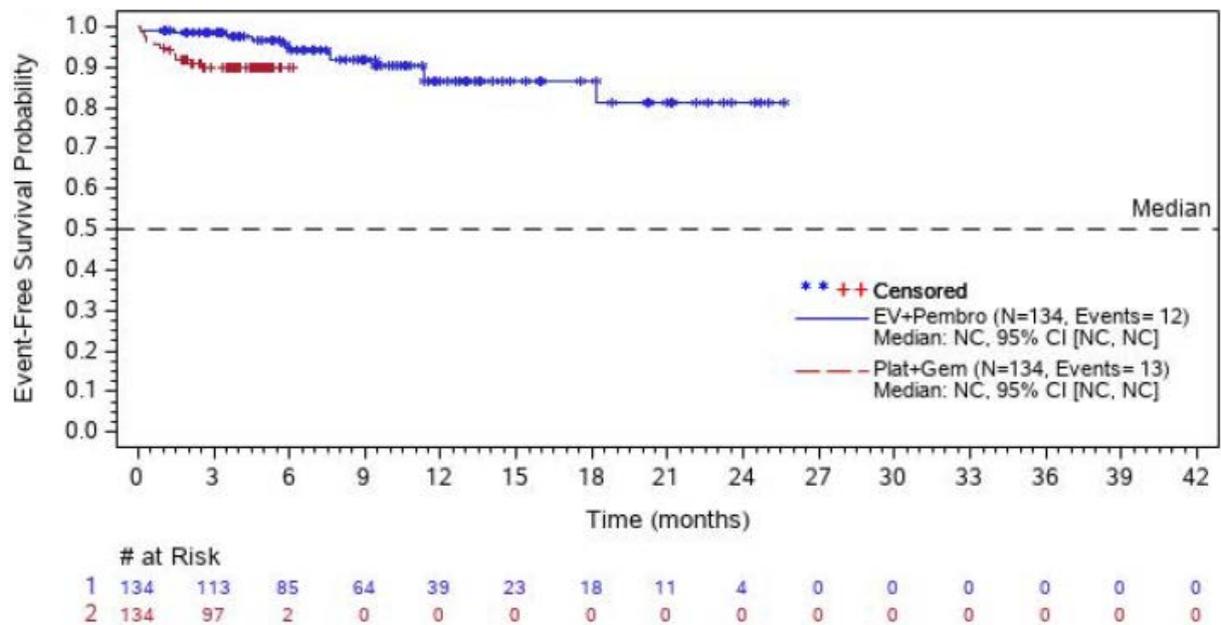


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

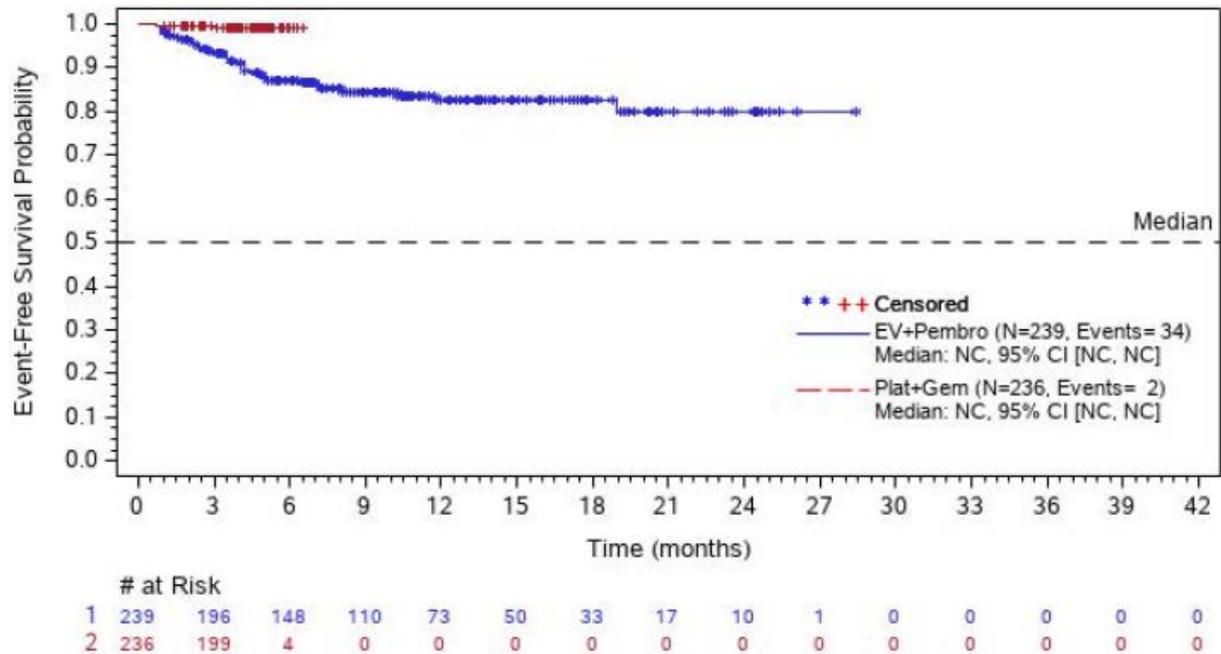


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

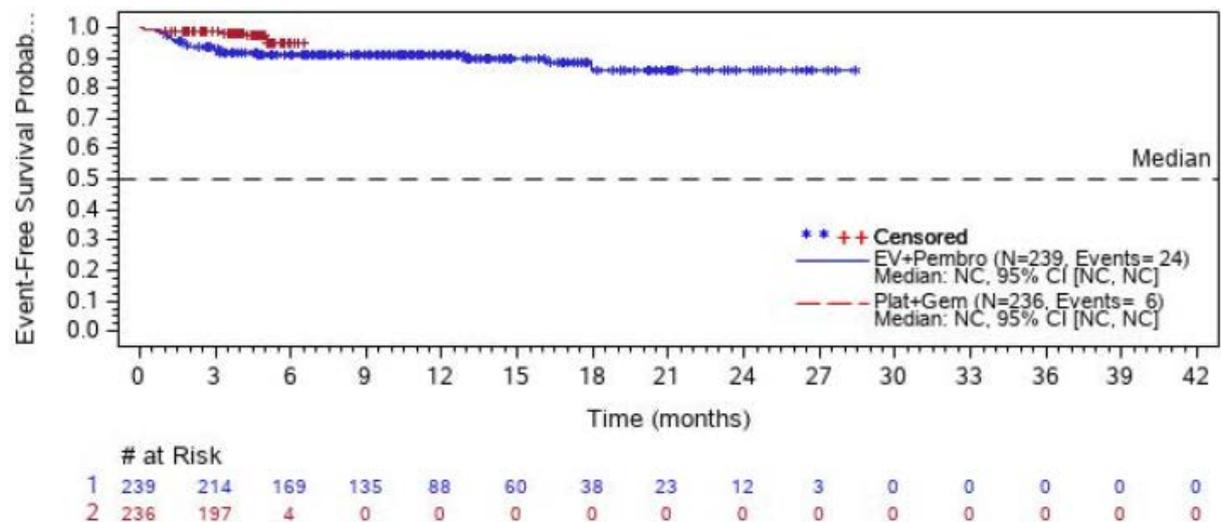


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

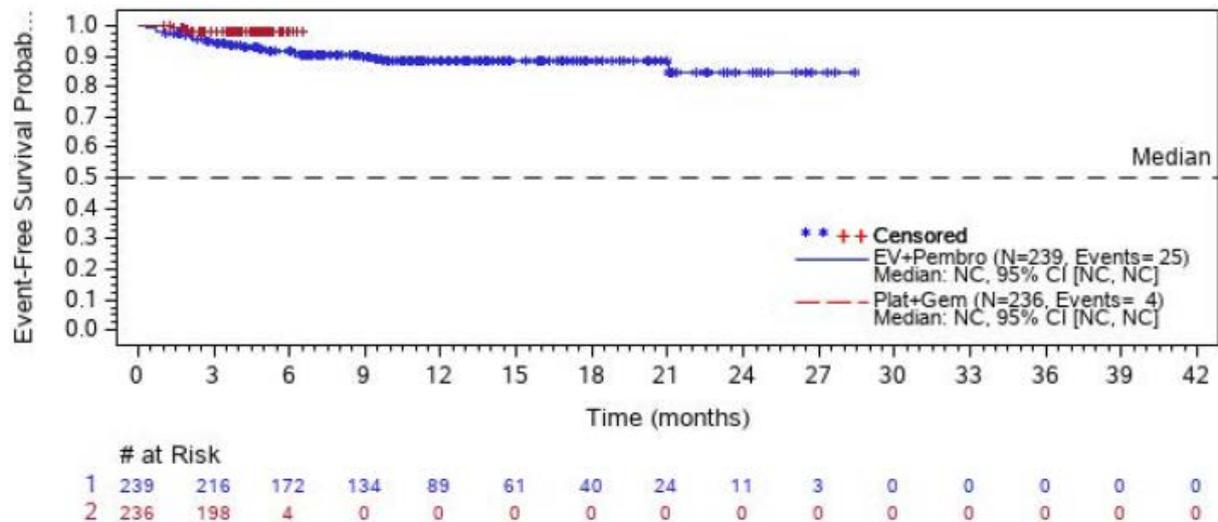


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

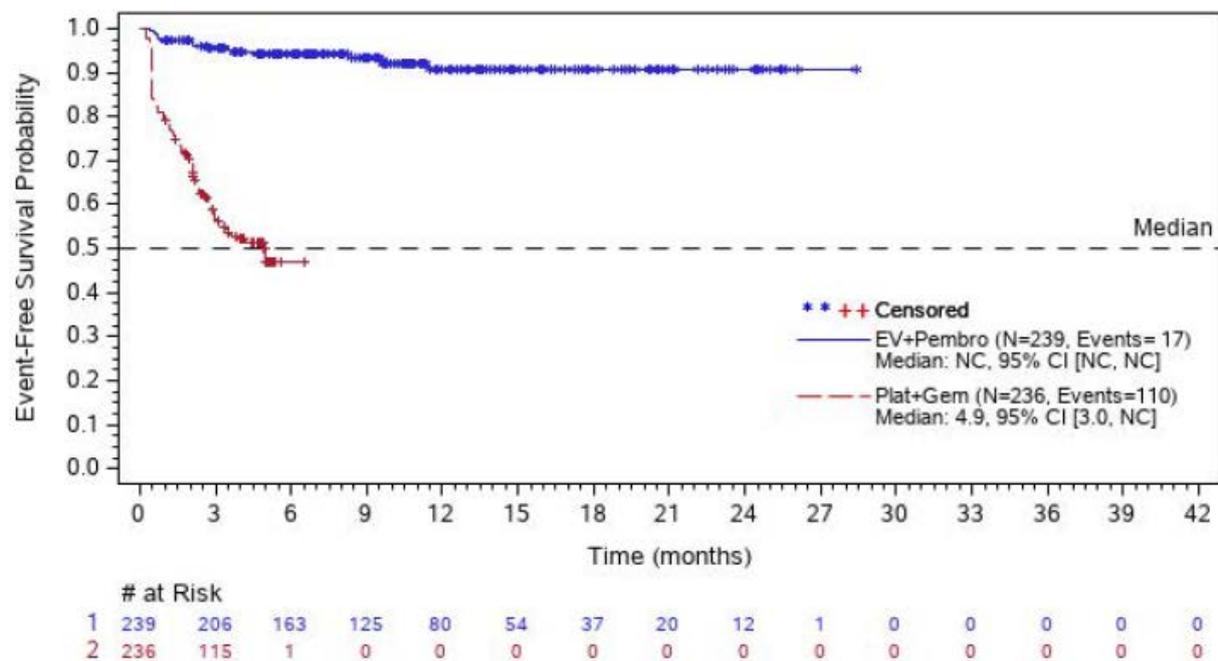


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

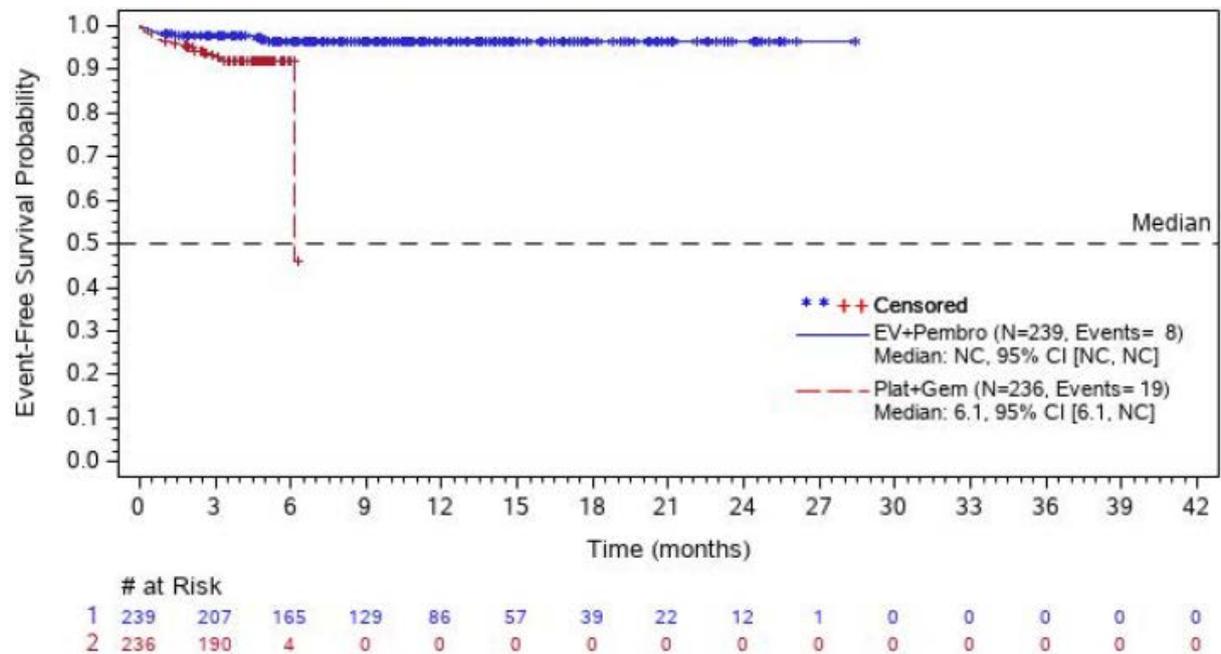


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

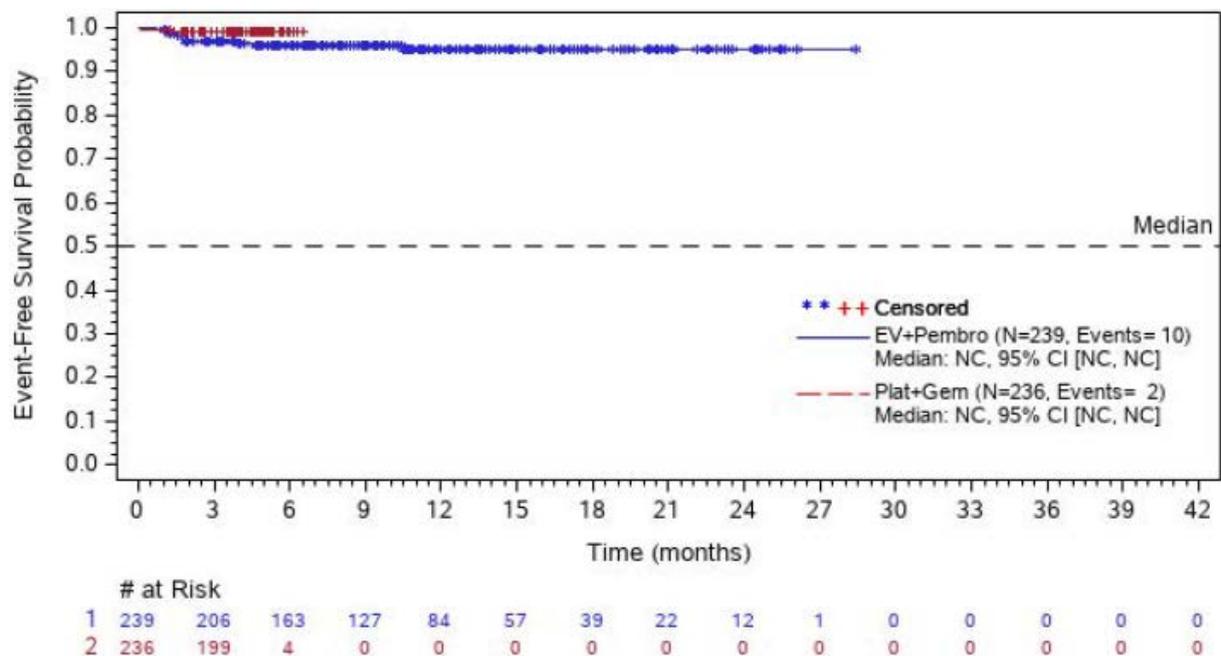


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

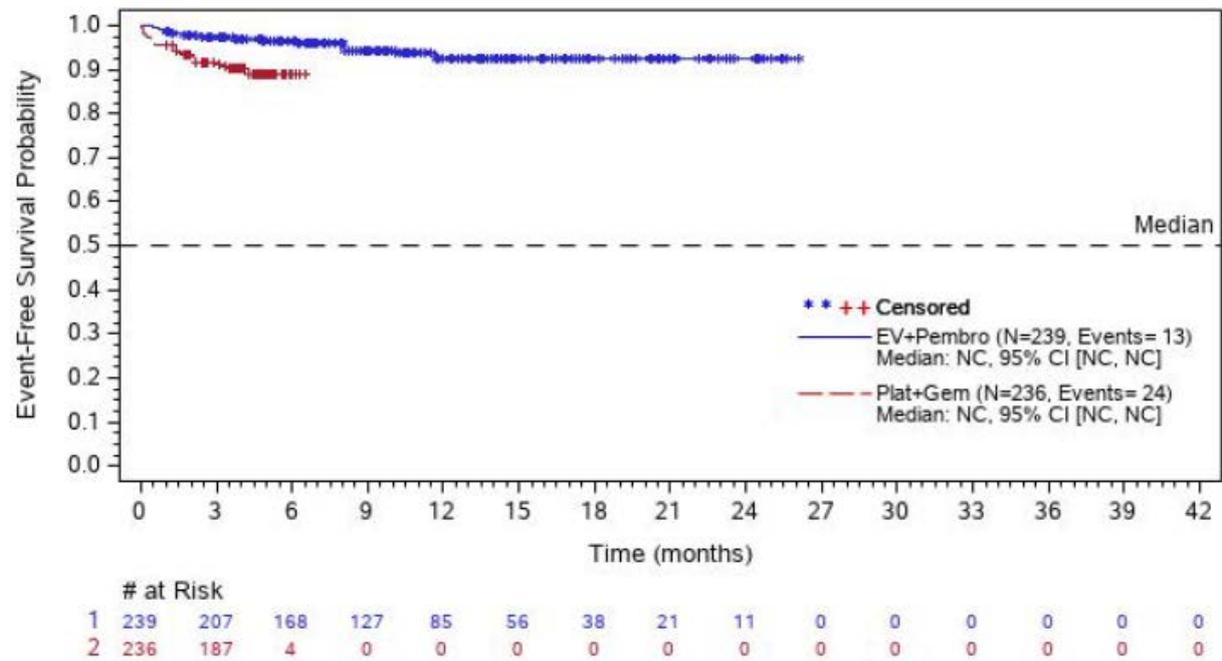


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

I Anhang B.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist

I Anhang B.2.1 Mortalität

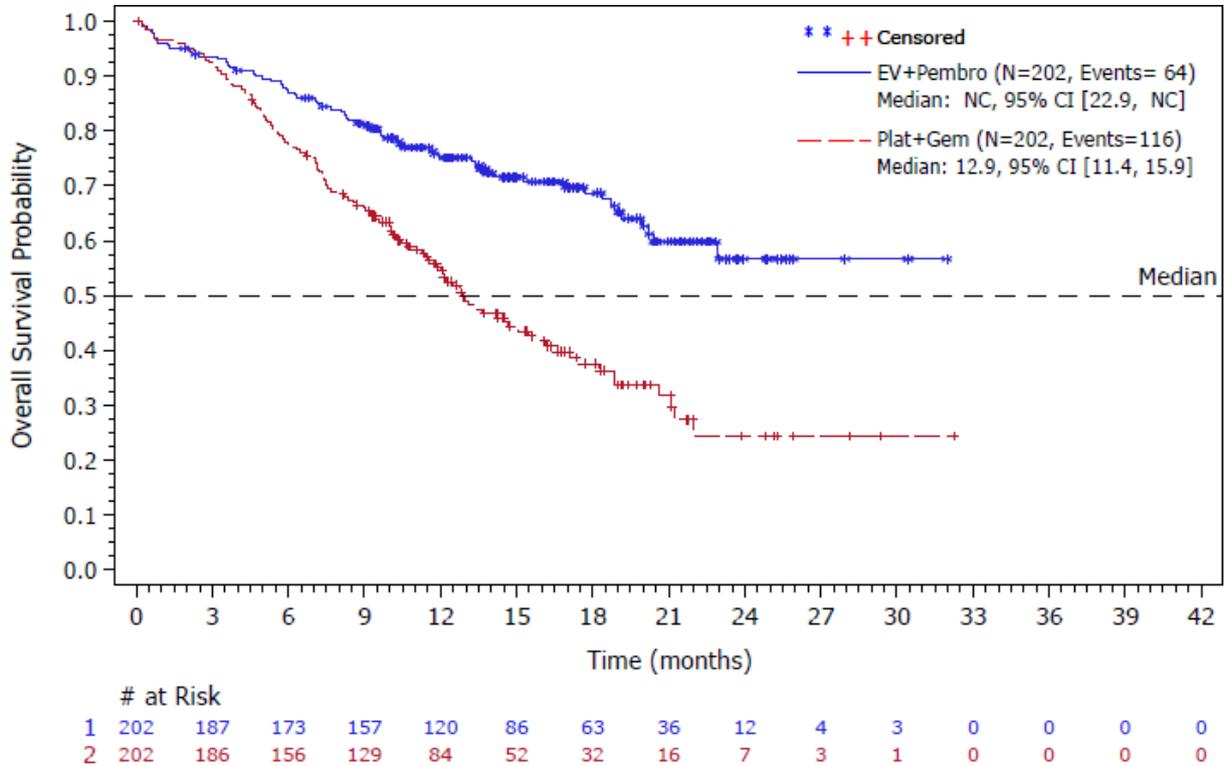


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

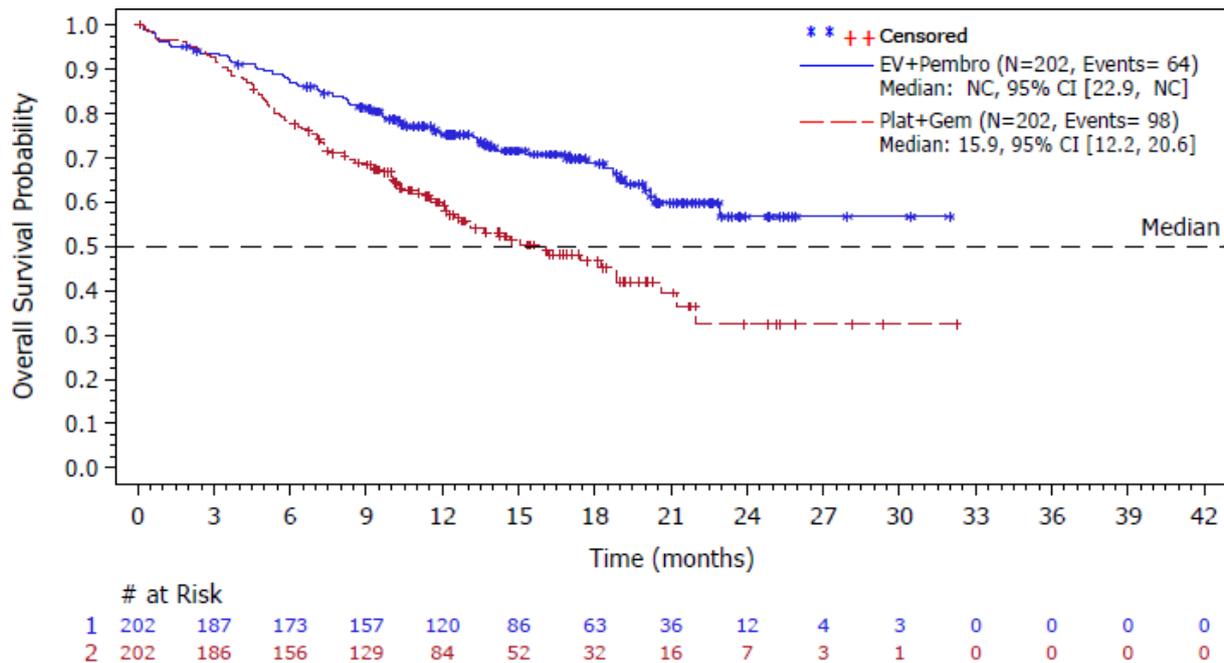


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

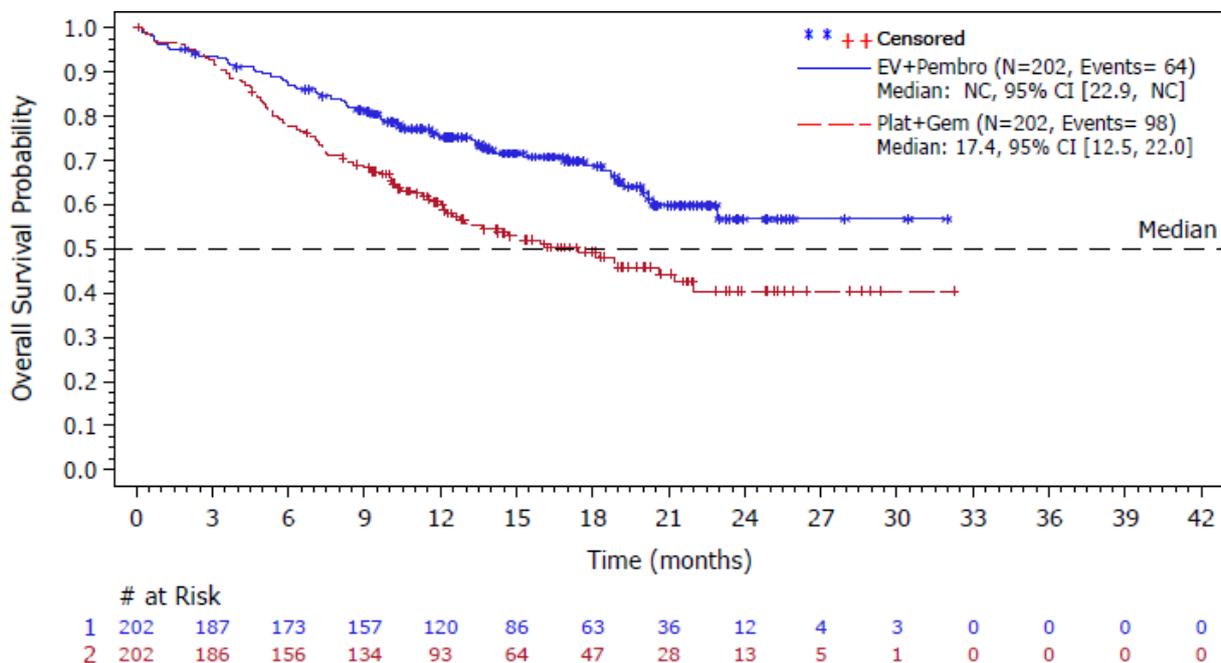


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

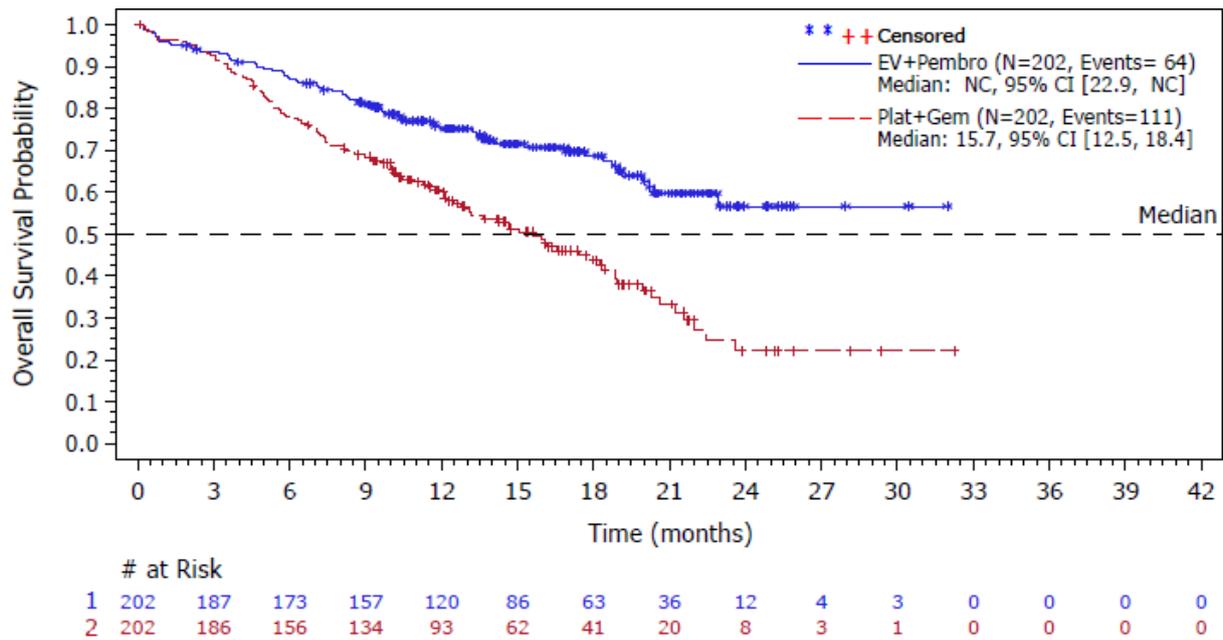


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

I Anhang B.2.2 Morbidität

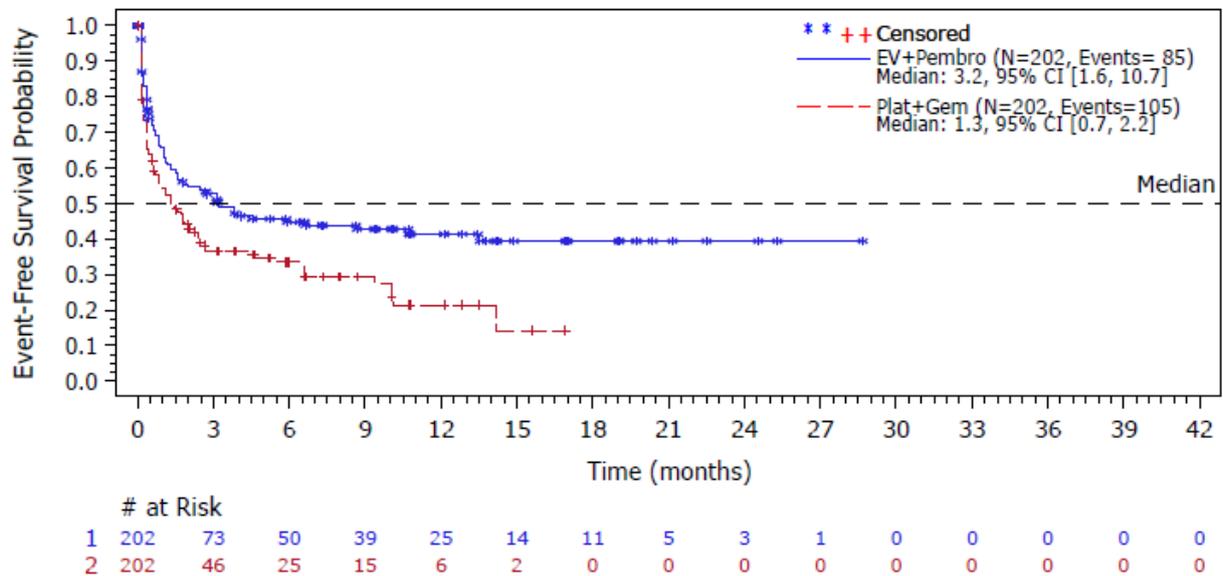


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

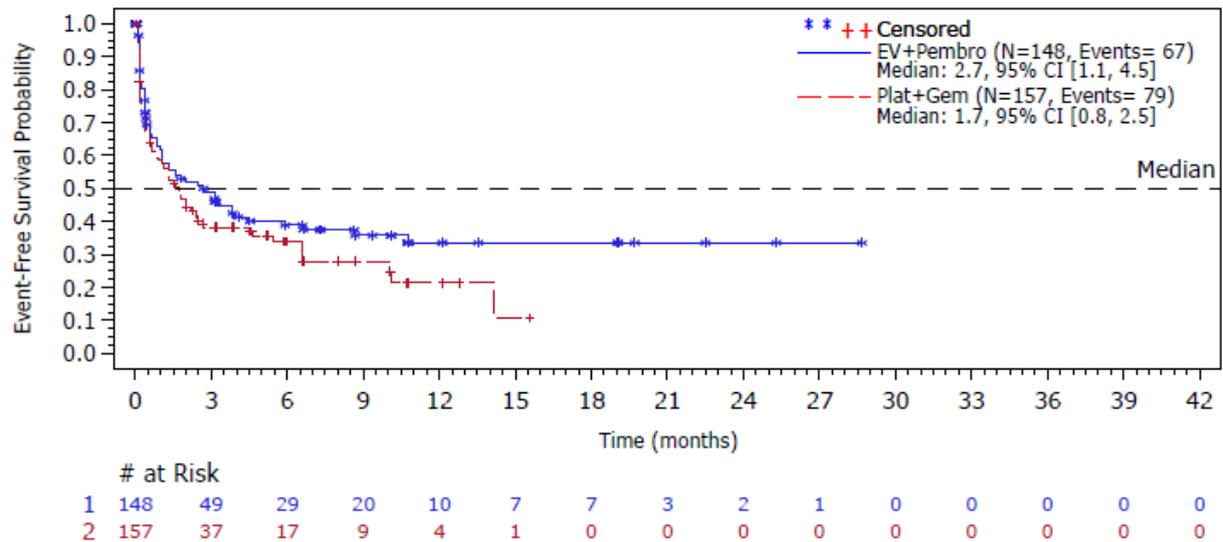


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

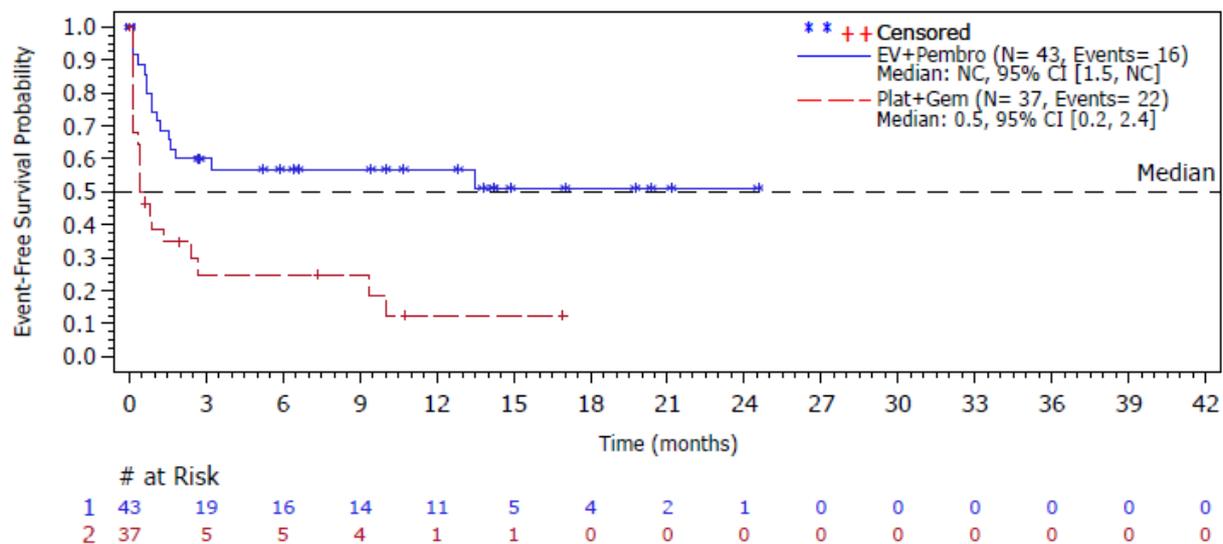


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

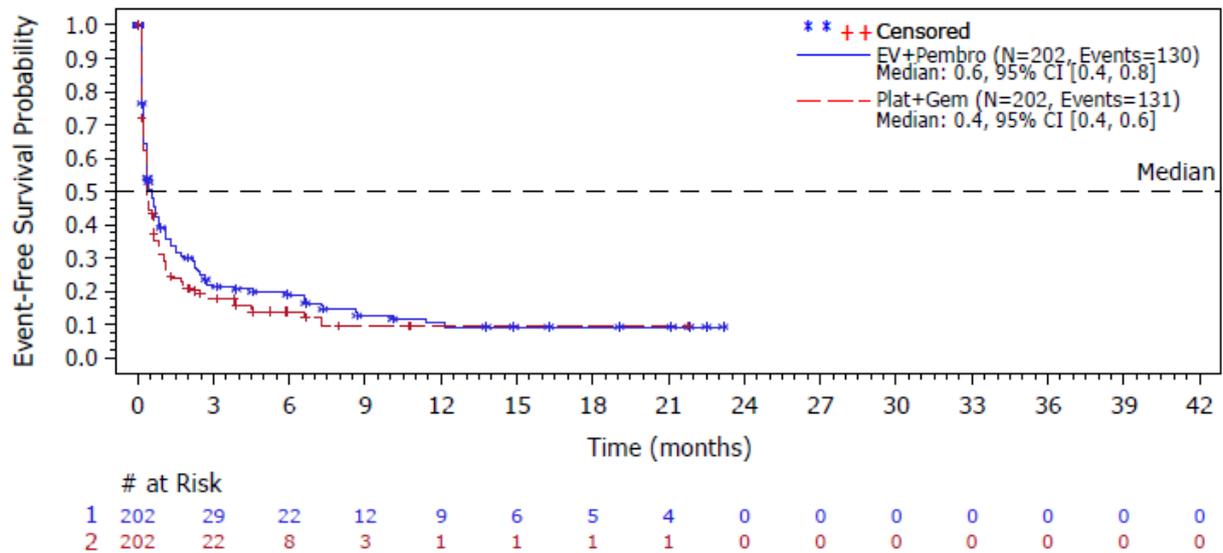


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

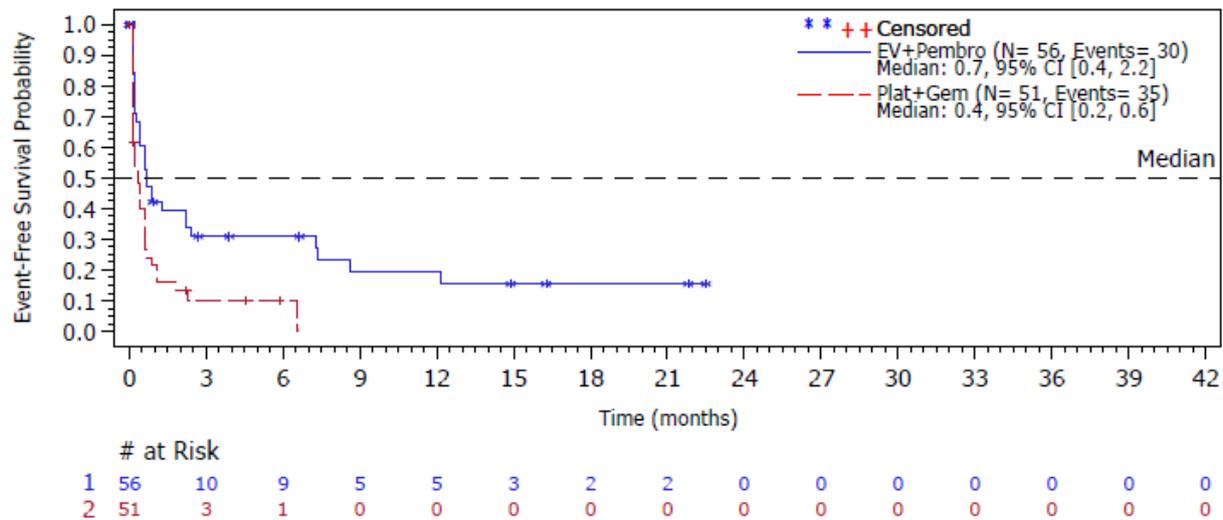


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

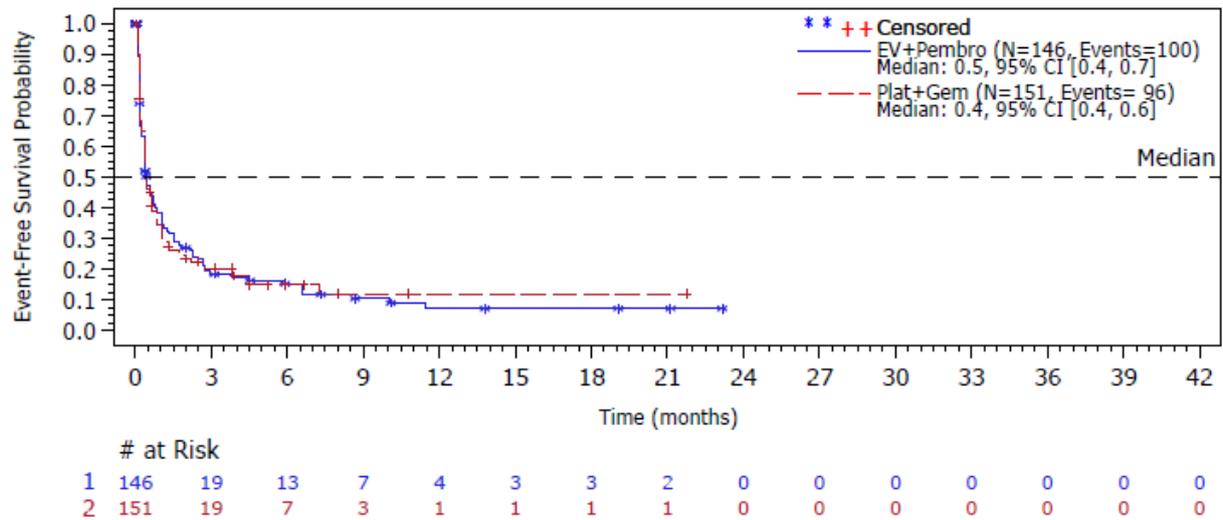


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

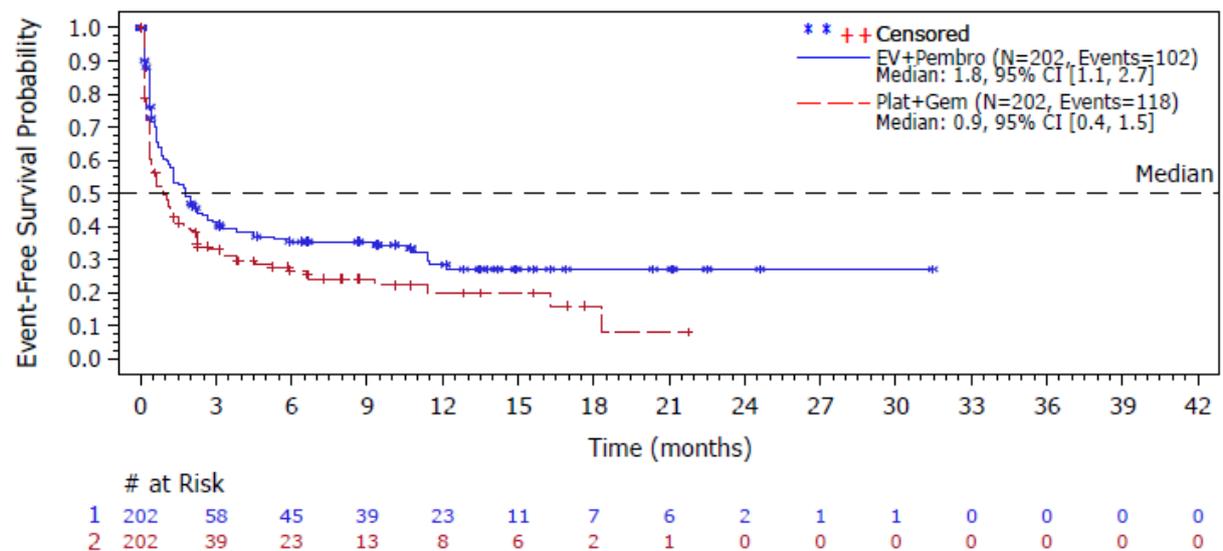


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

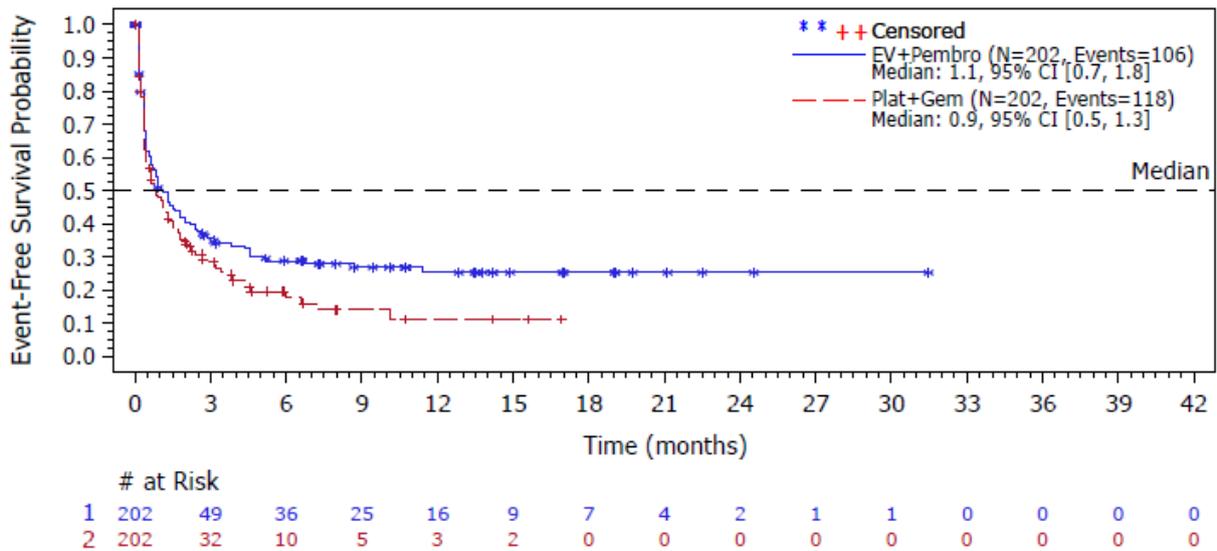


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

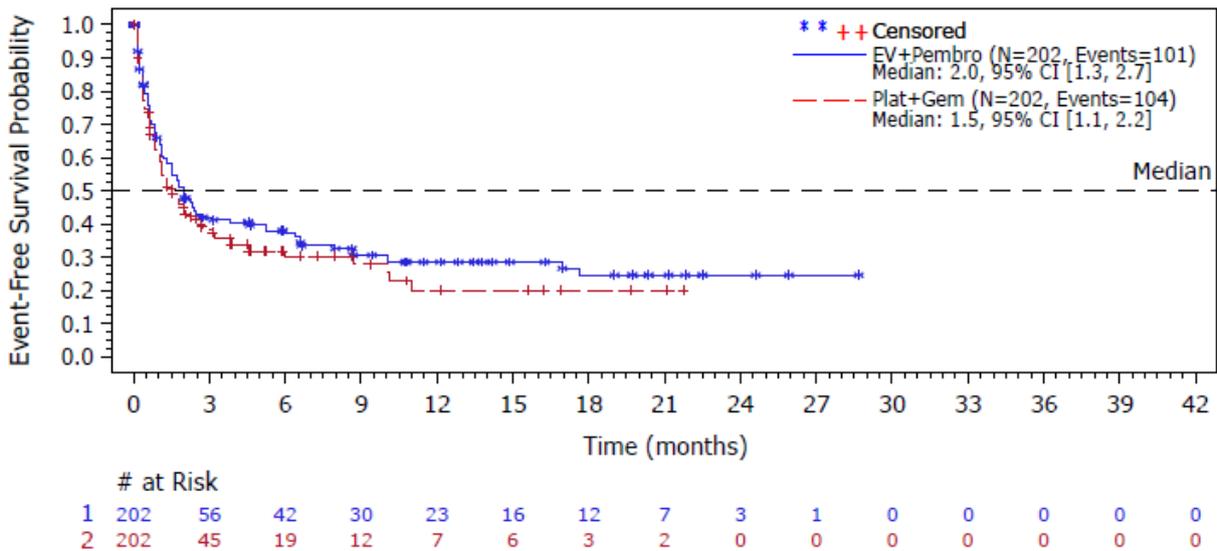


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

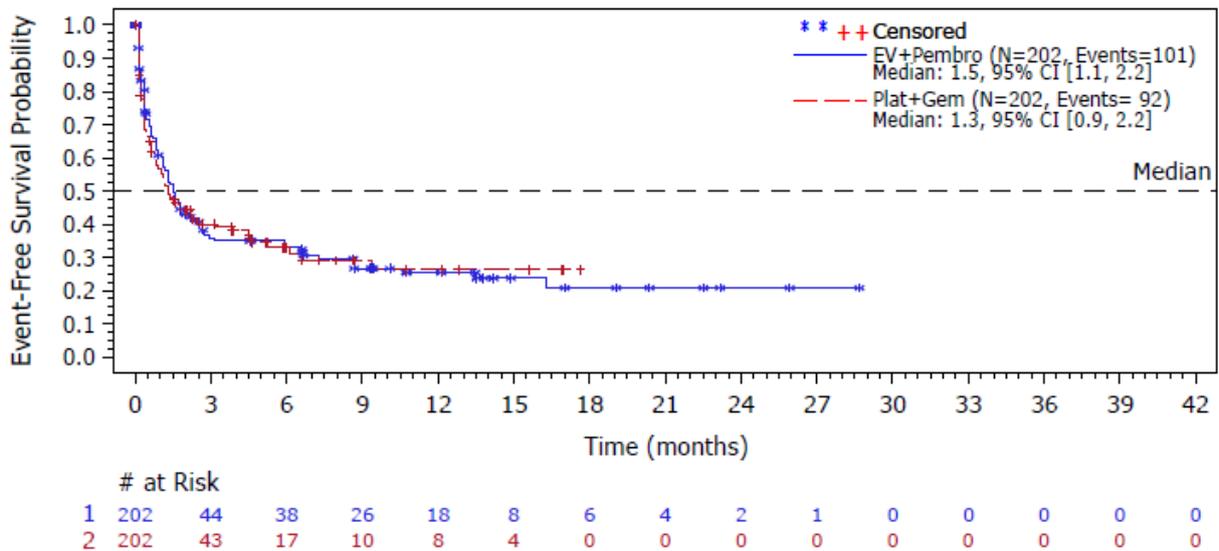


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

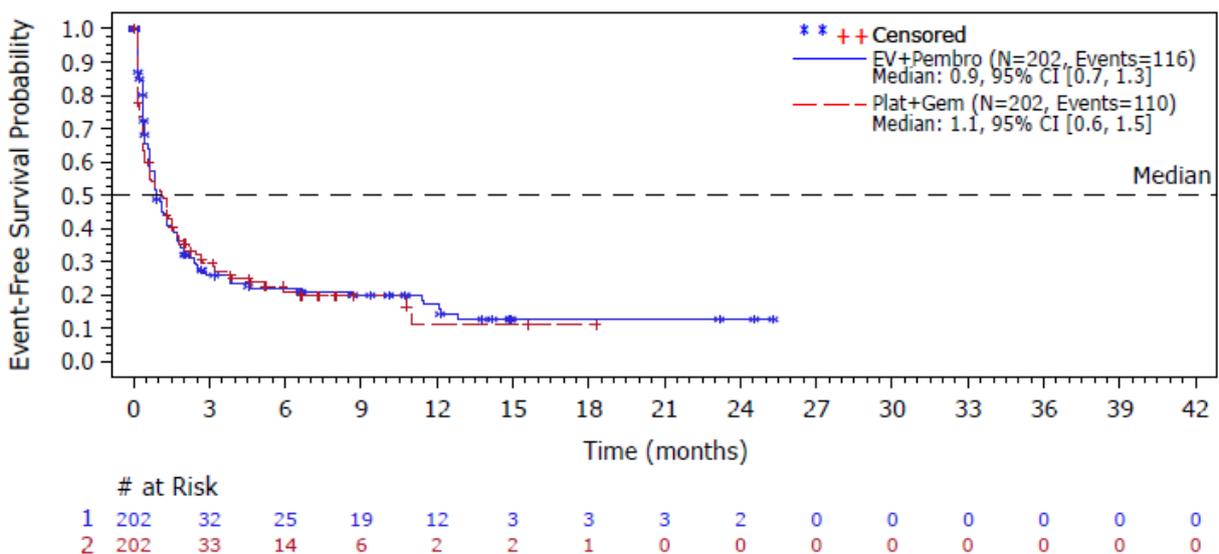


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

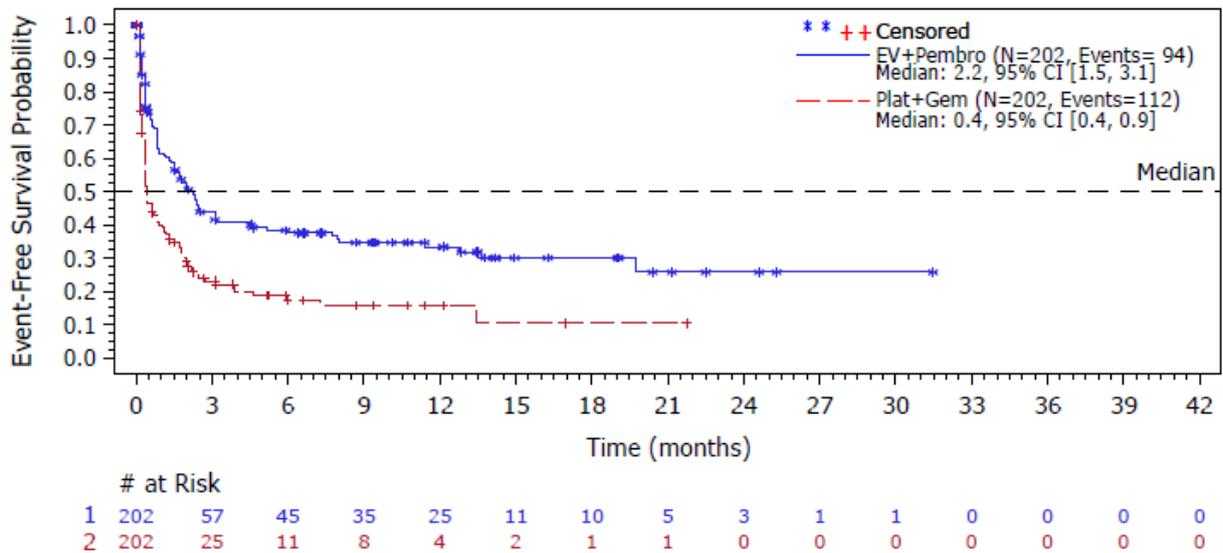


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

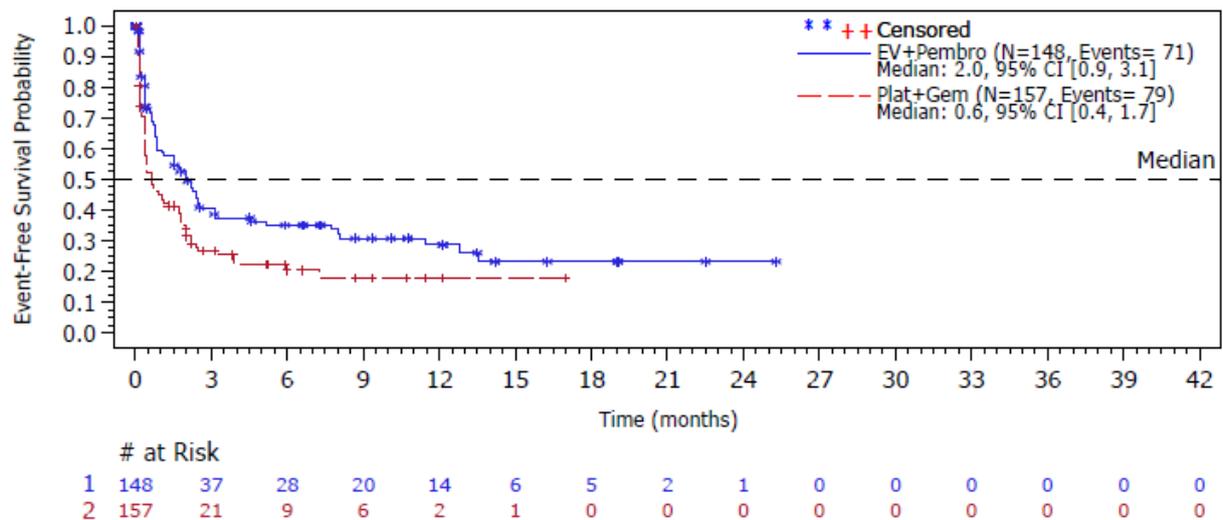


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

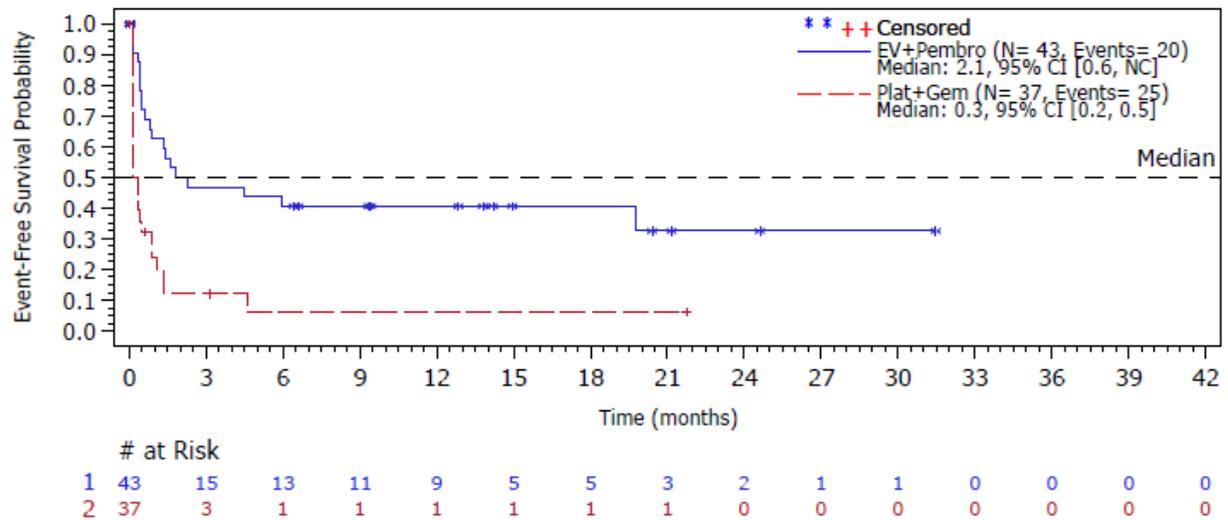


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

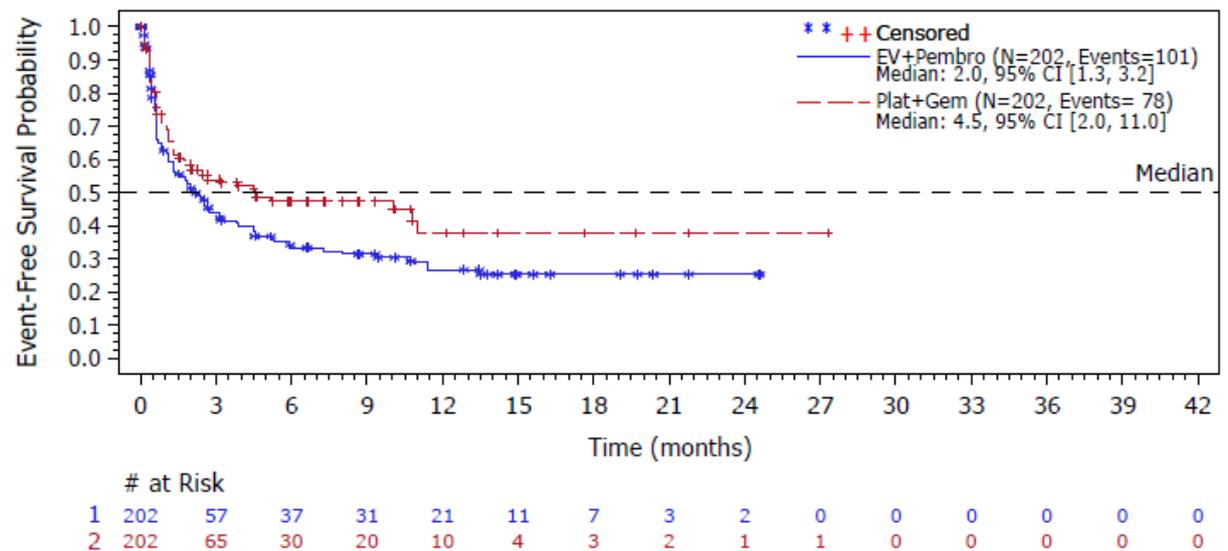


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

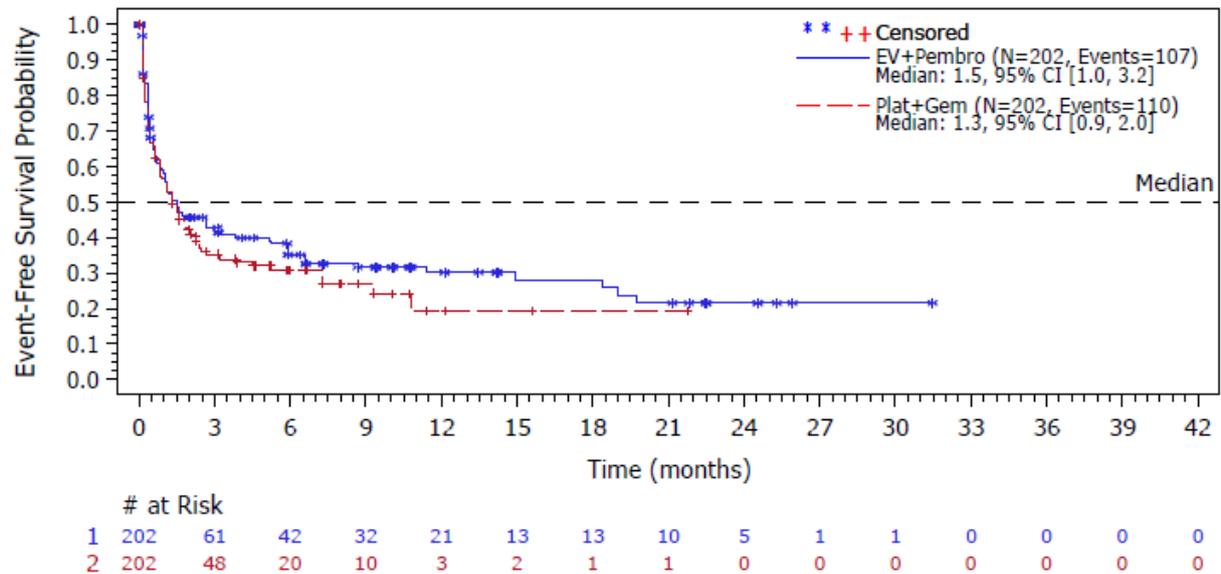


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

I Anhang B.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

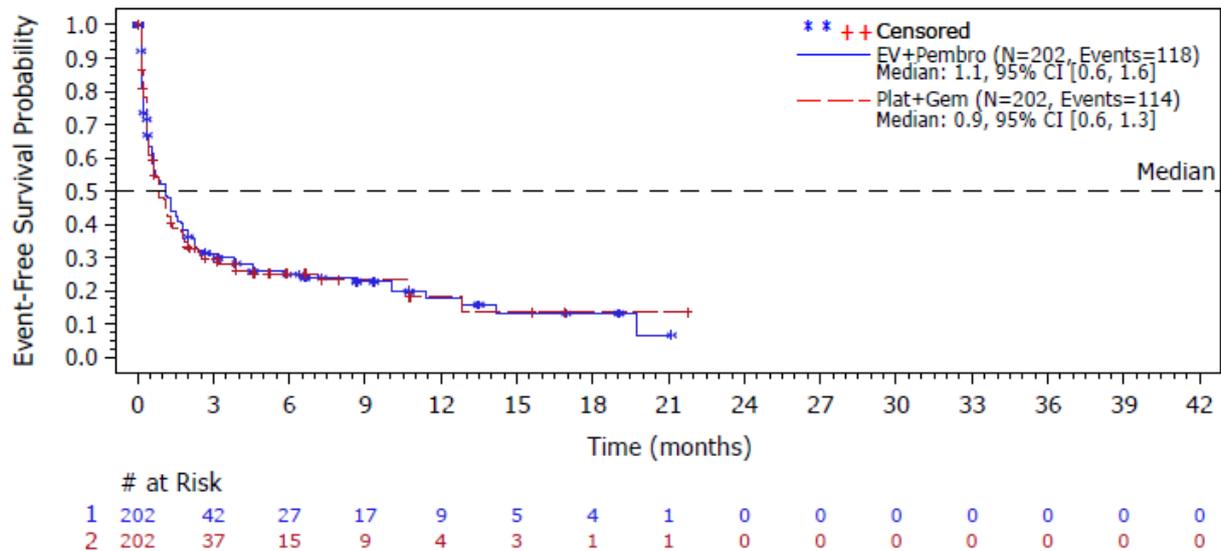


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

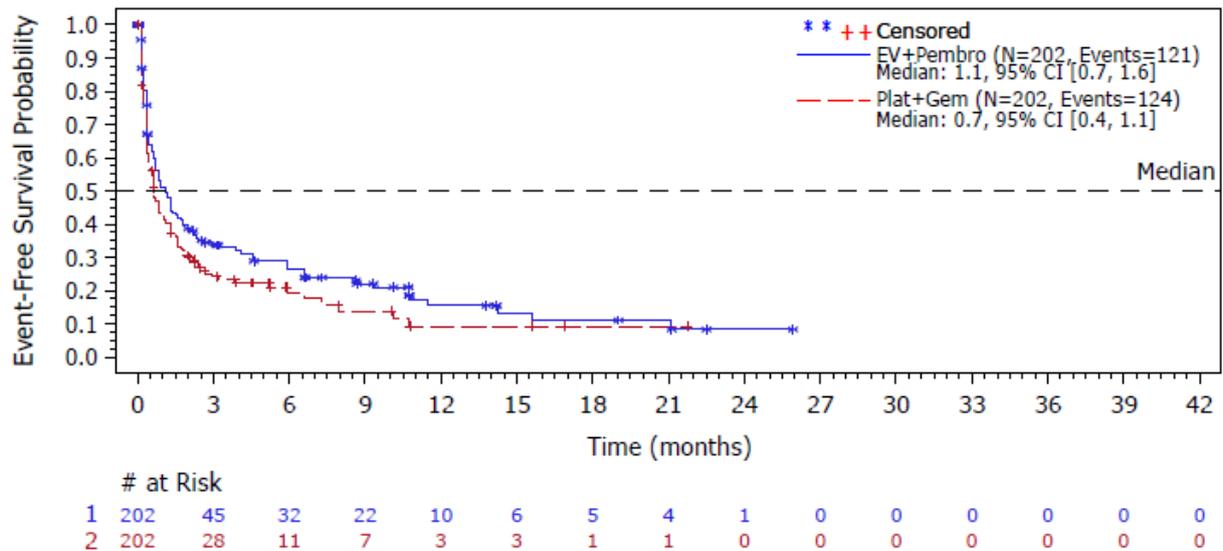


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

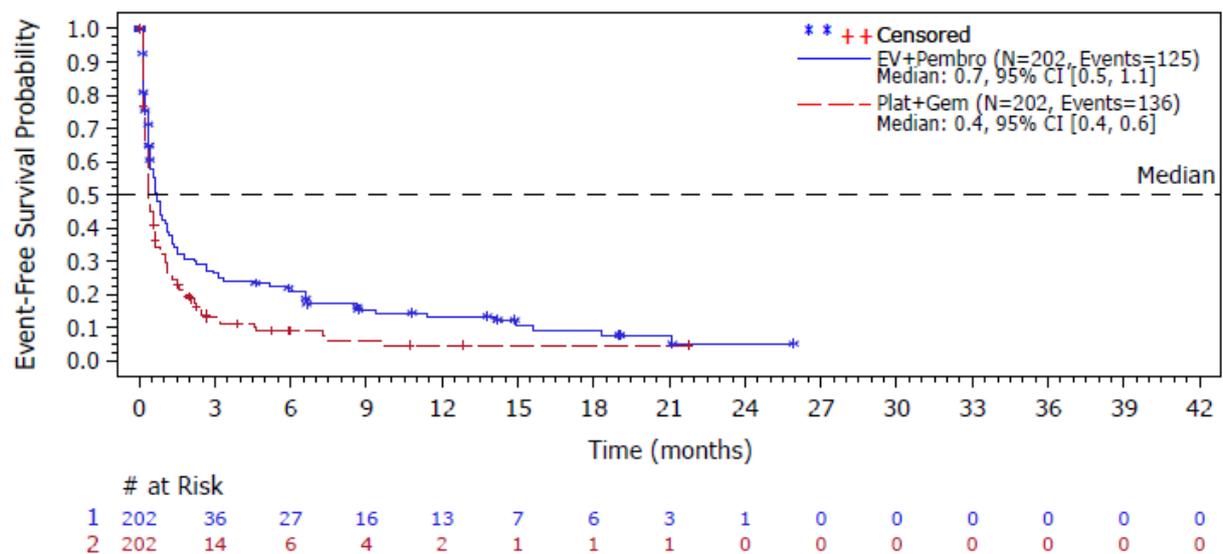


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

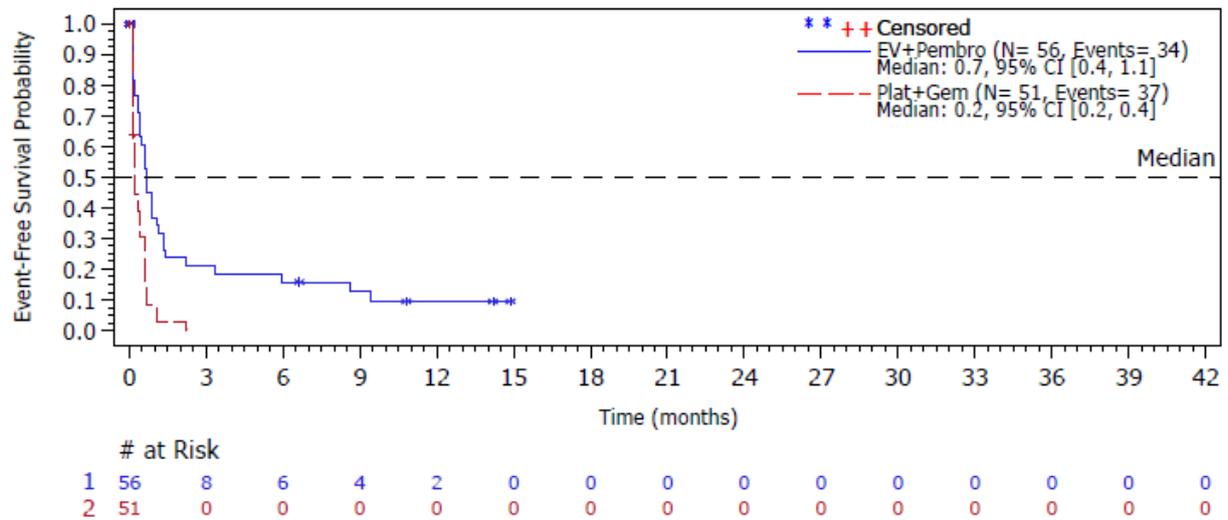


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

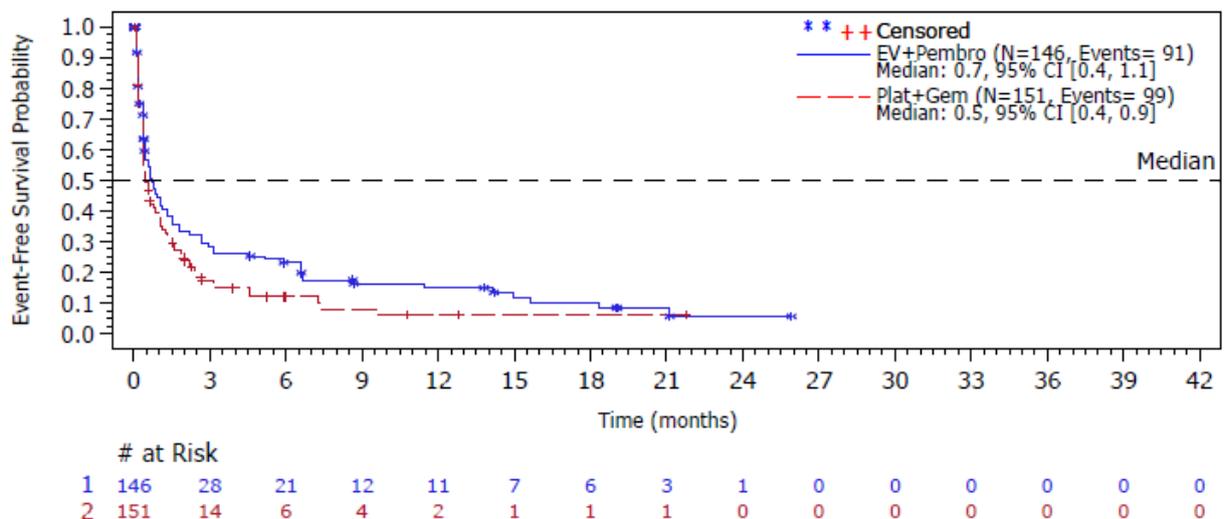


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

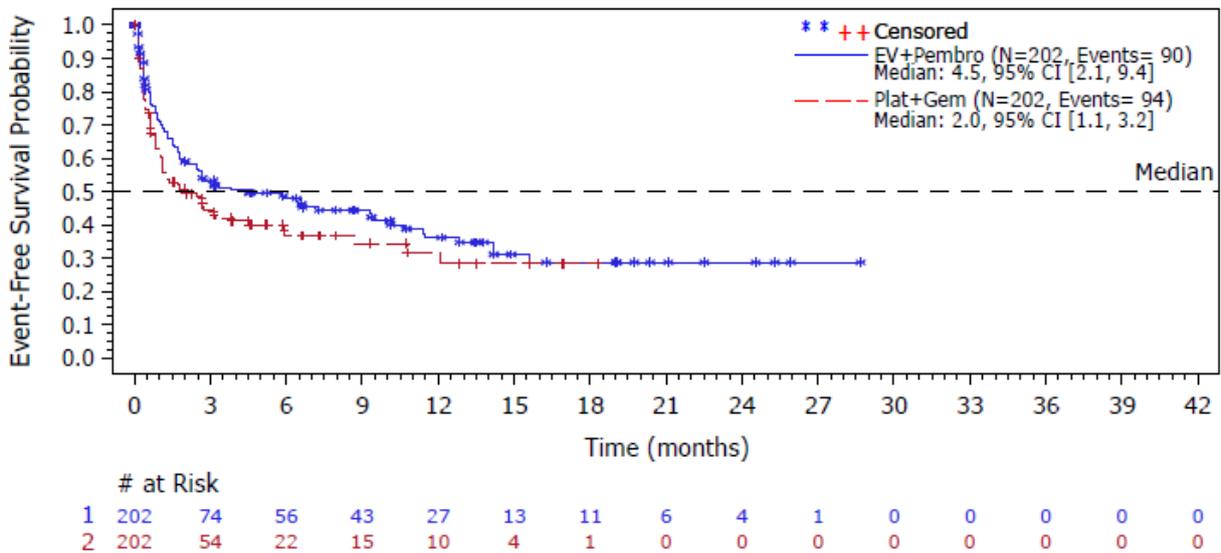


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

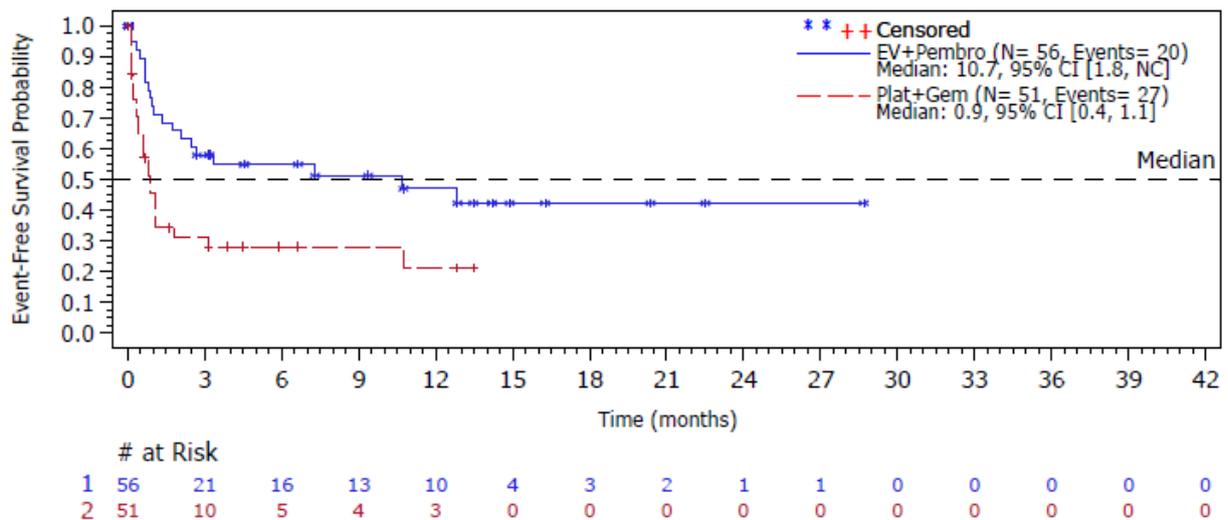


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

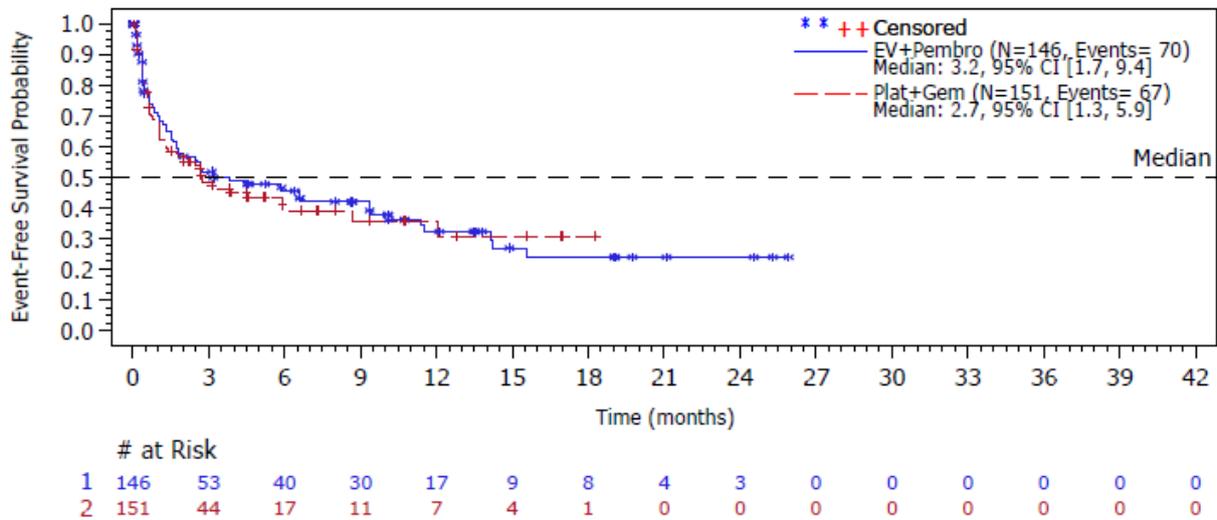


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

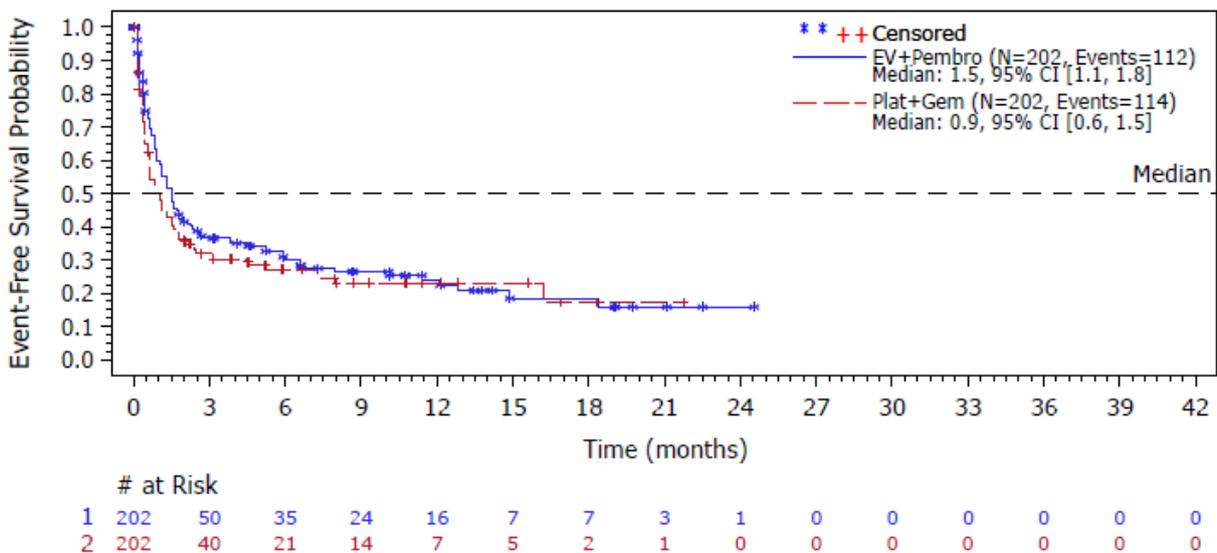


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

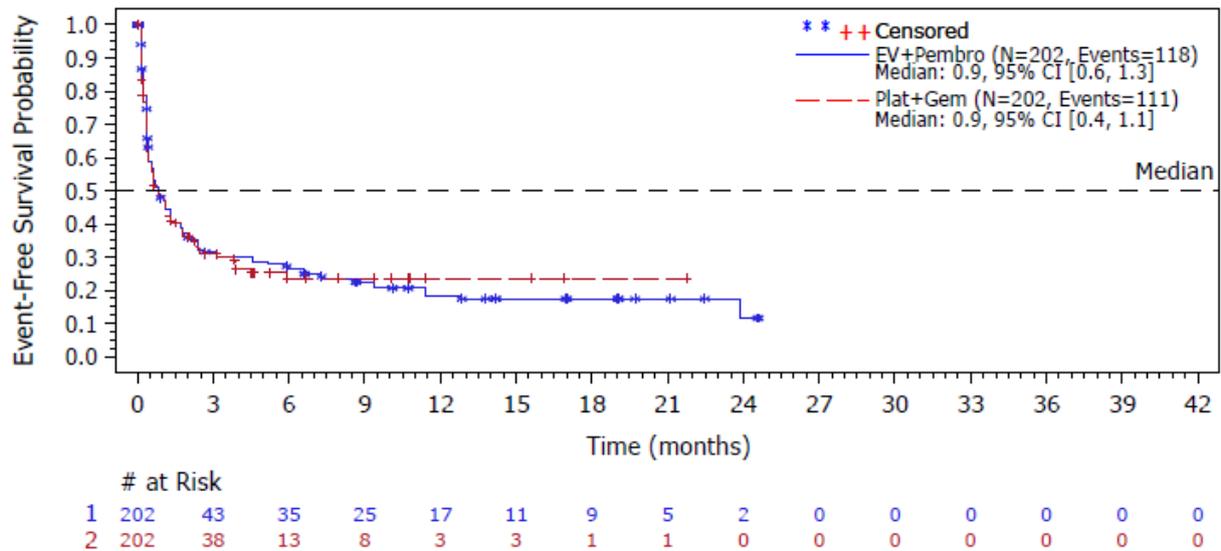


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

I Anhang B.2.4 Nebenwirkungen

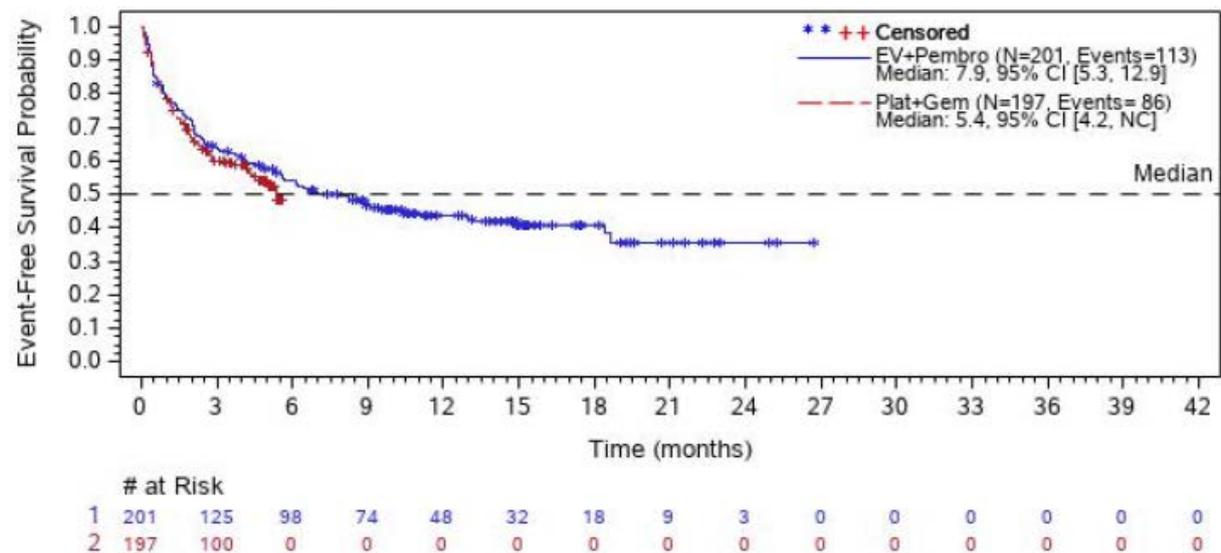


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

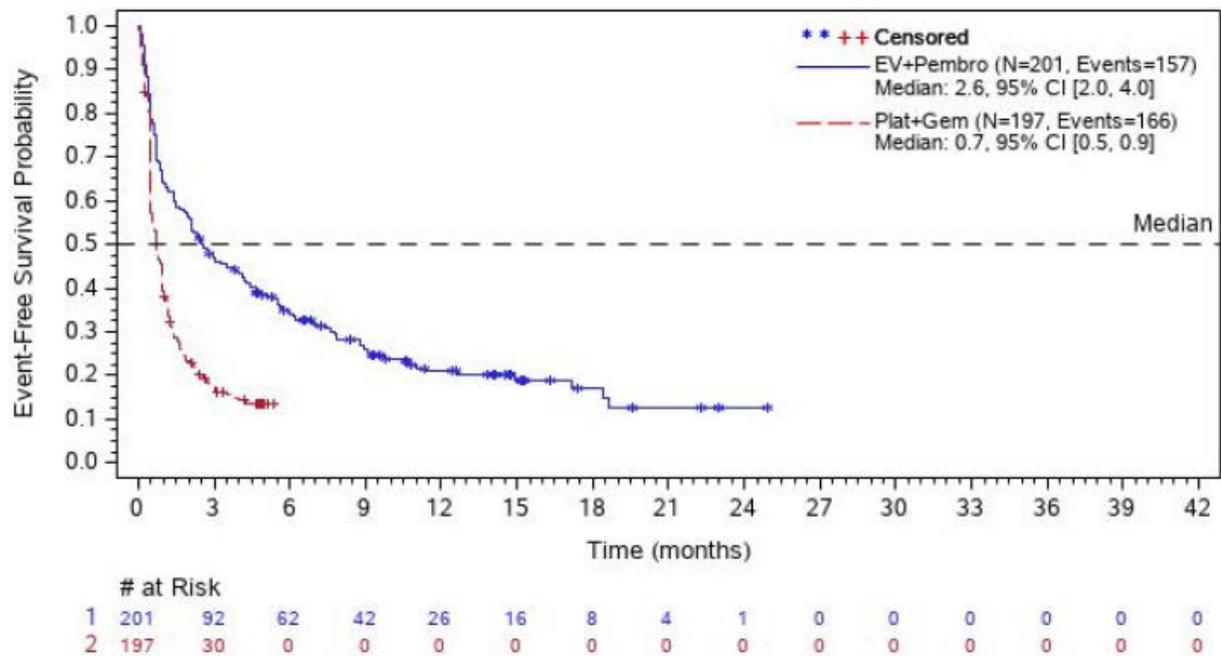


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs () der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

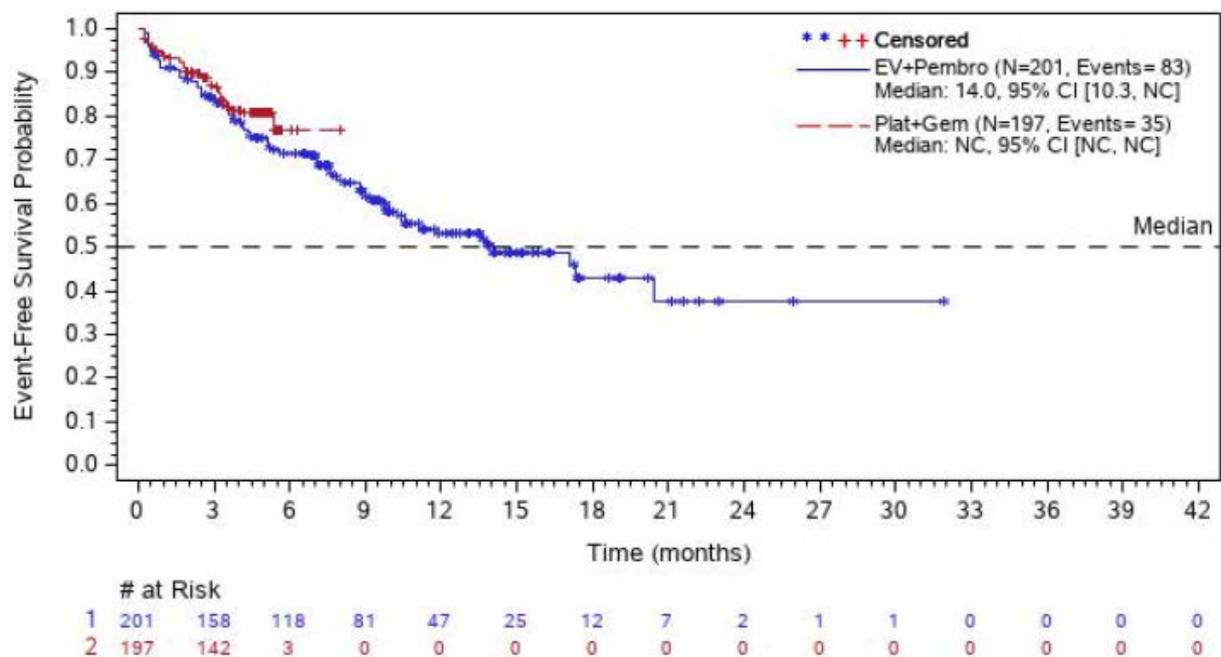


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

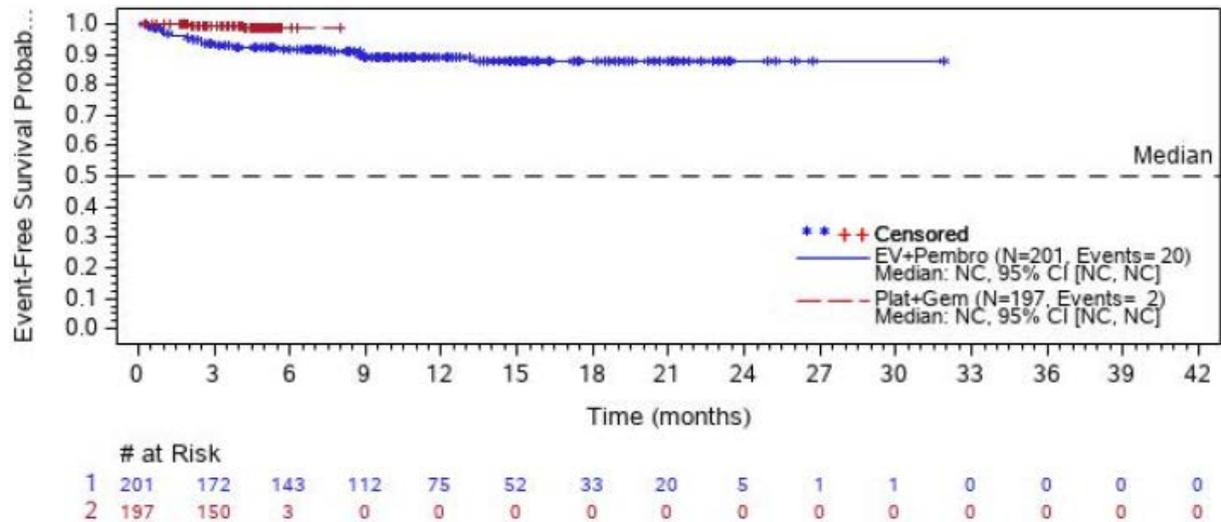


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

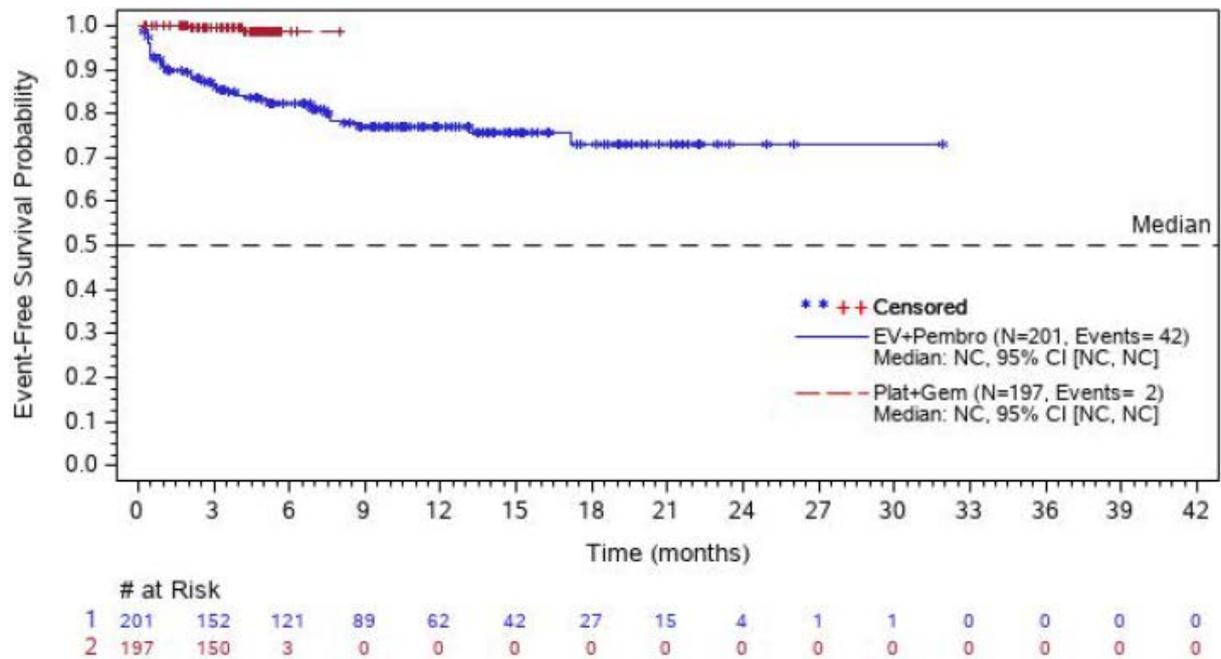


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

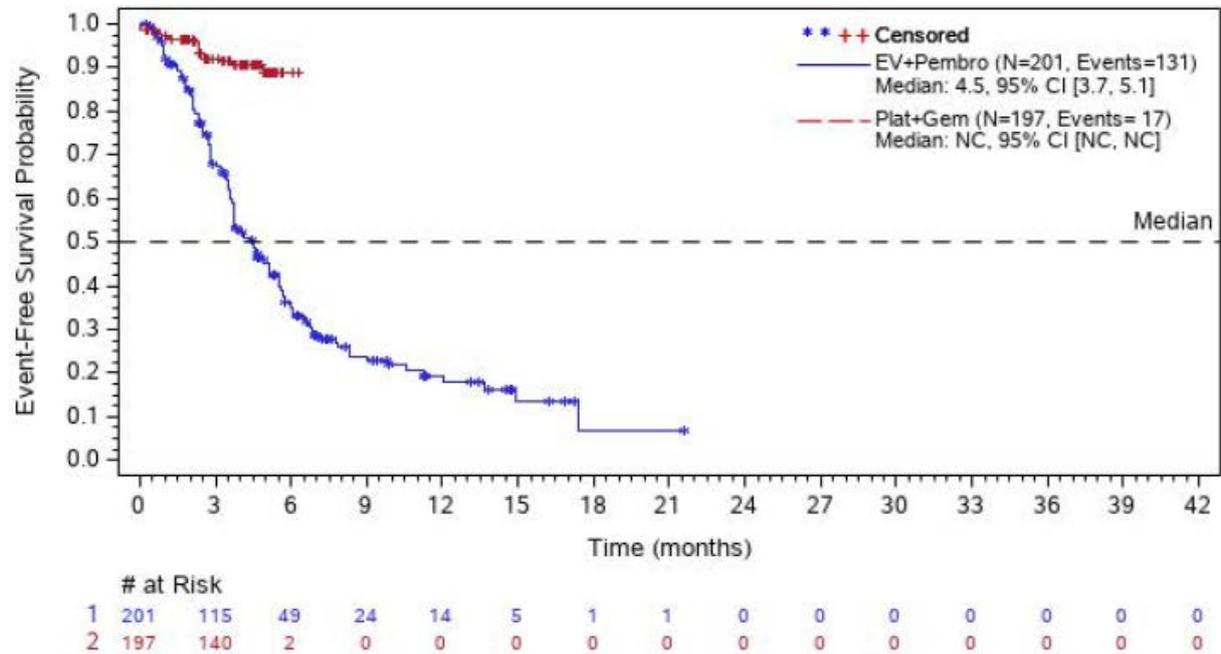


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

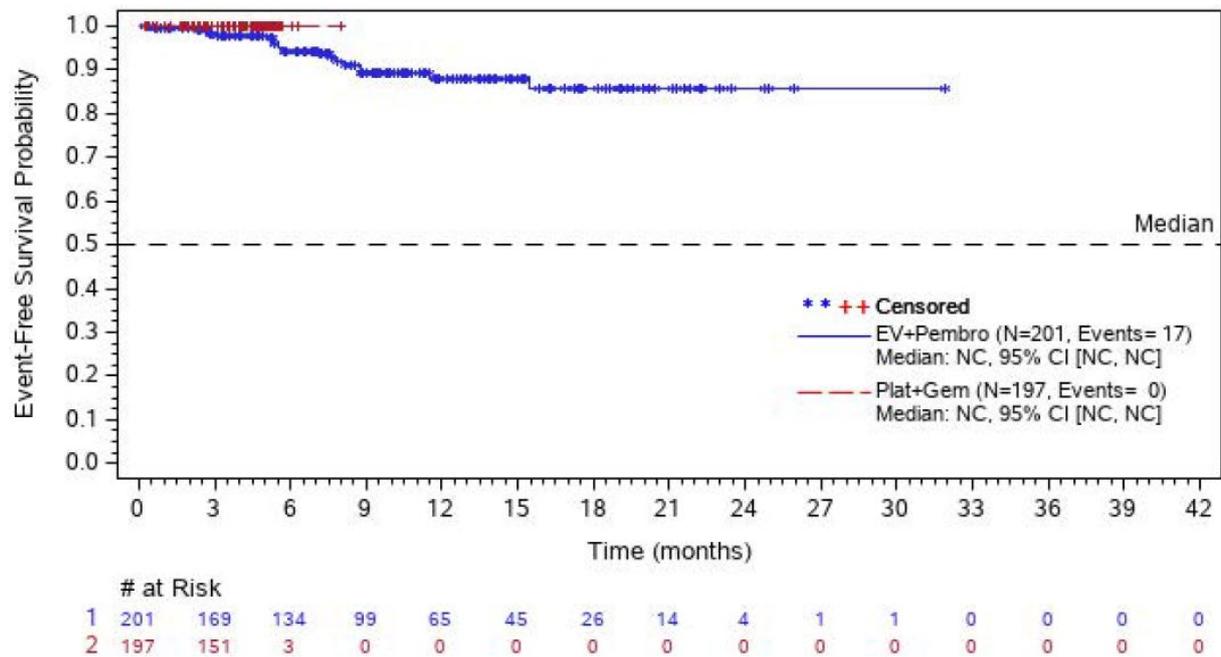


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung

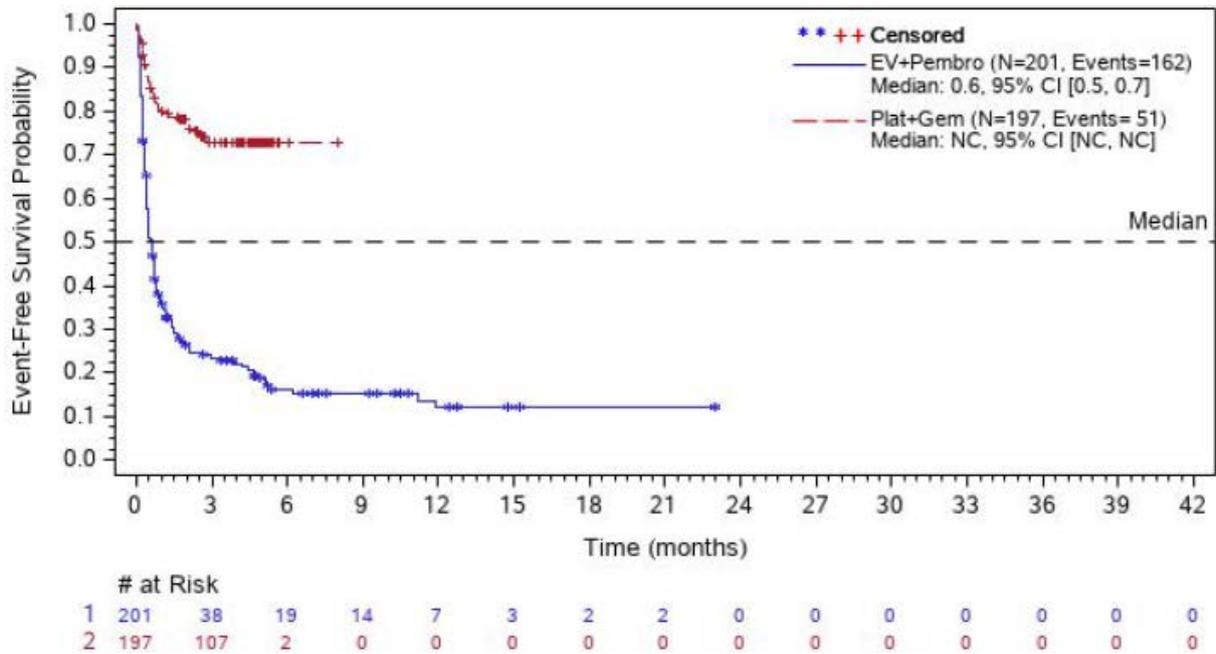


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

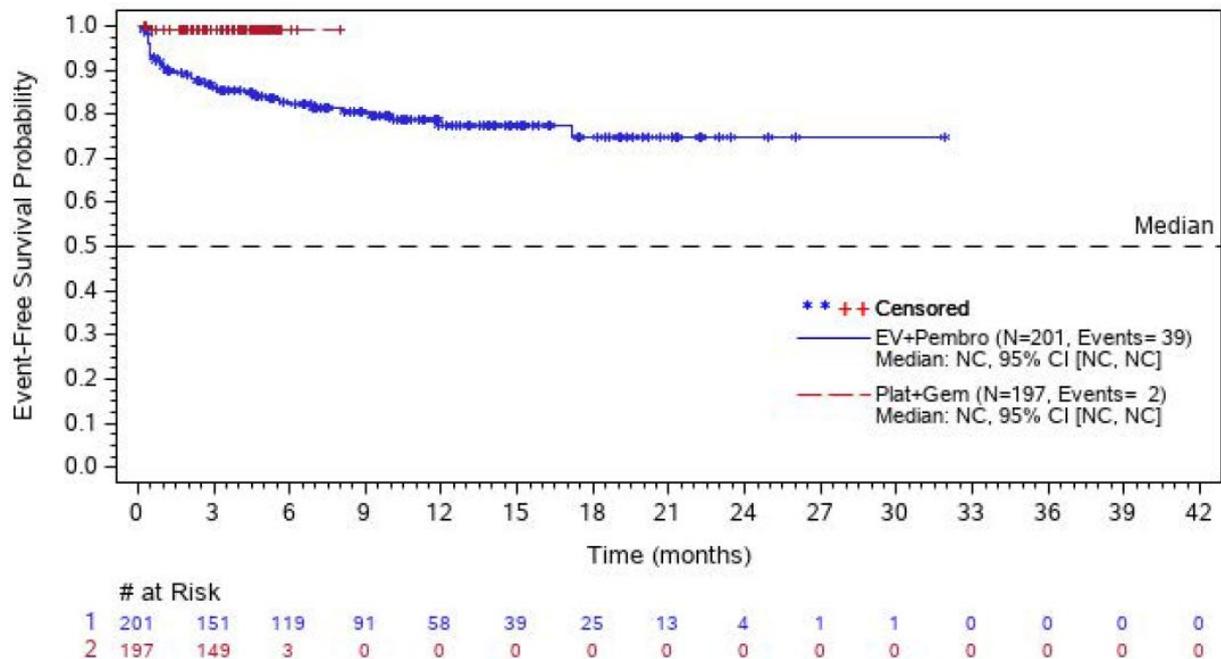


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung

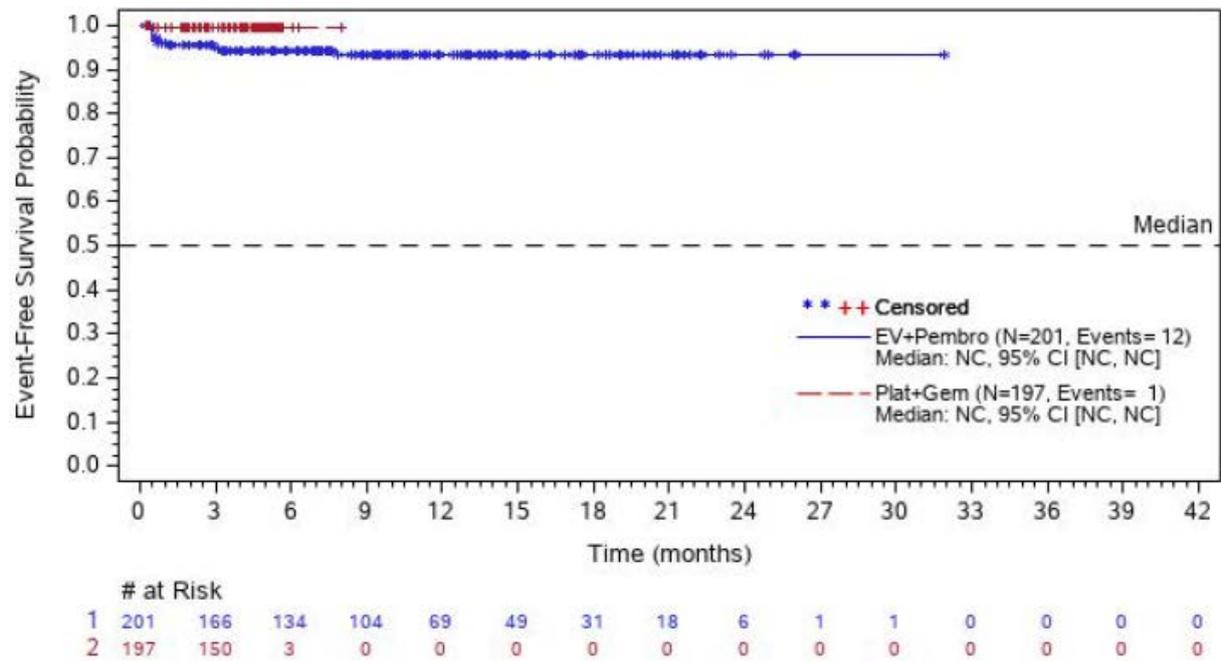


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

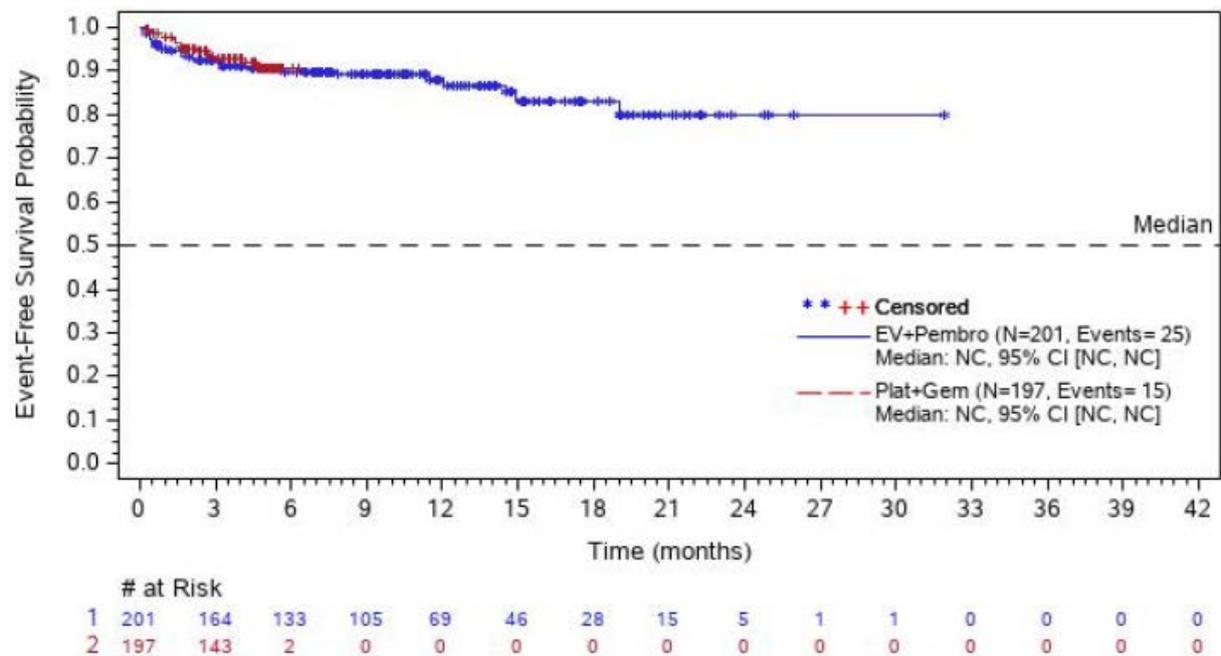


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

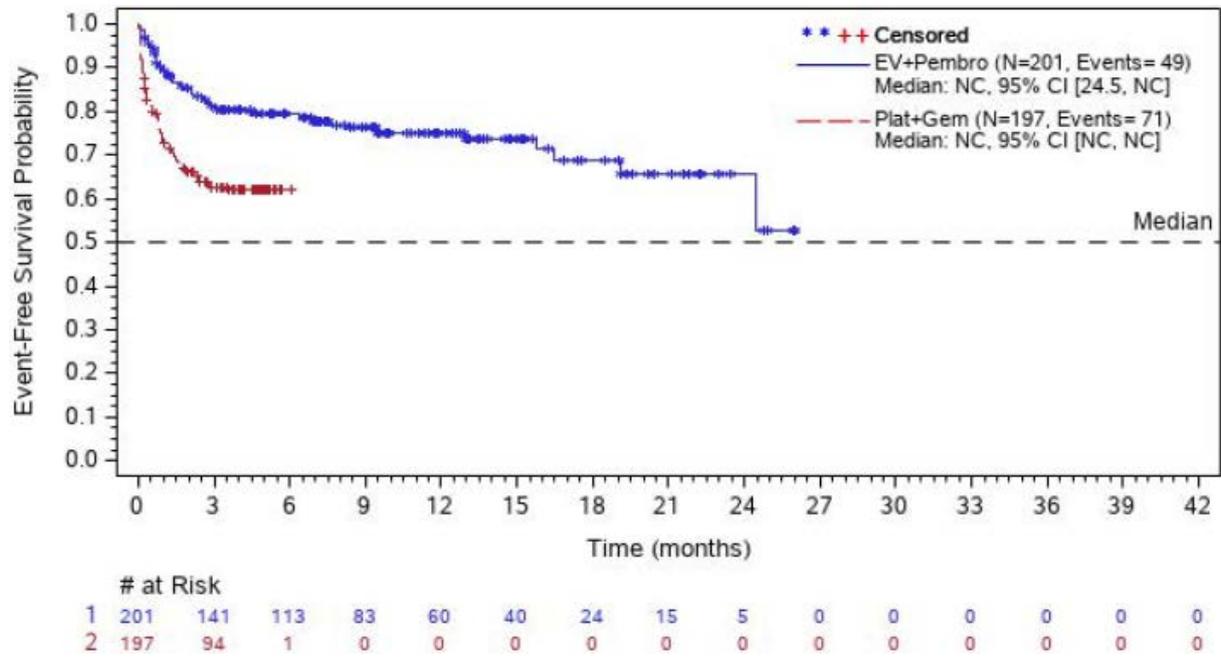


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

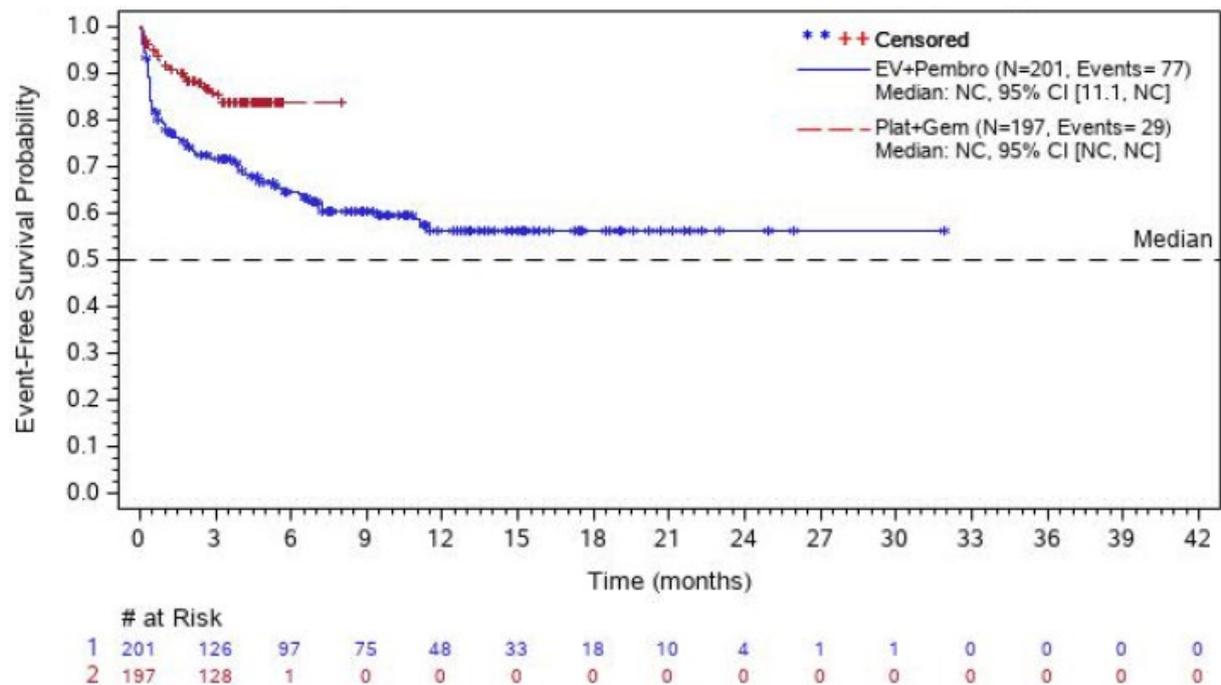


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

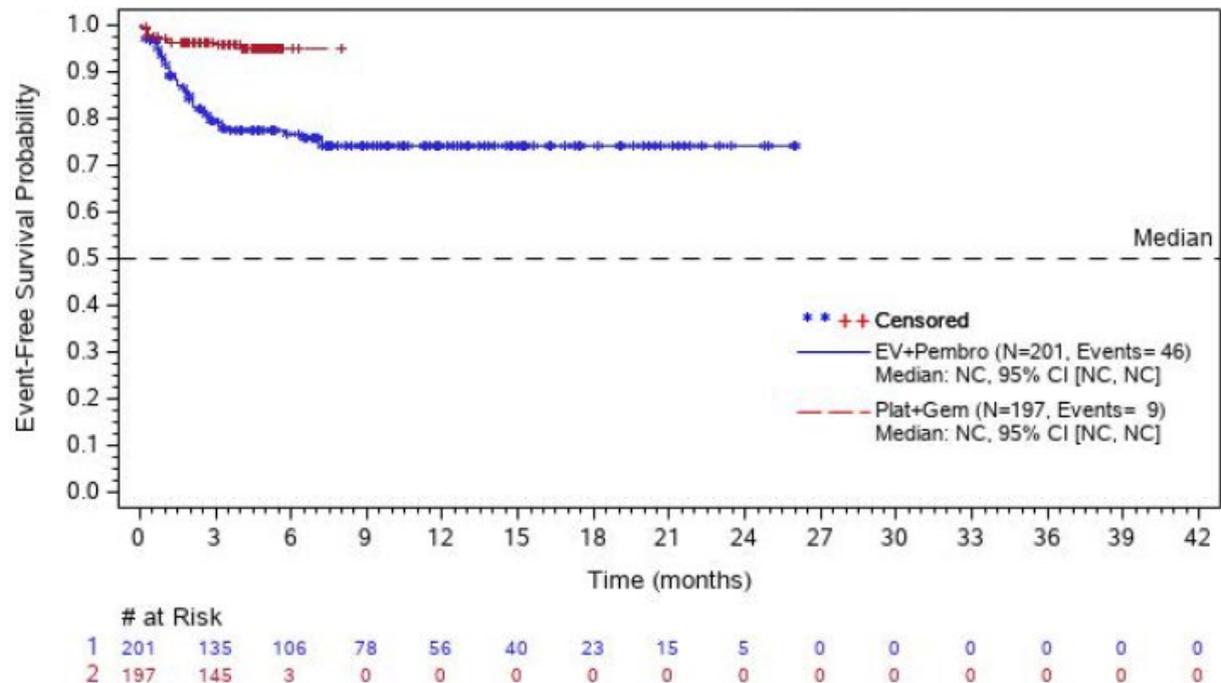


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

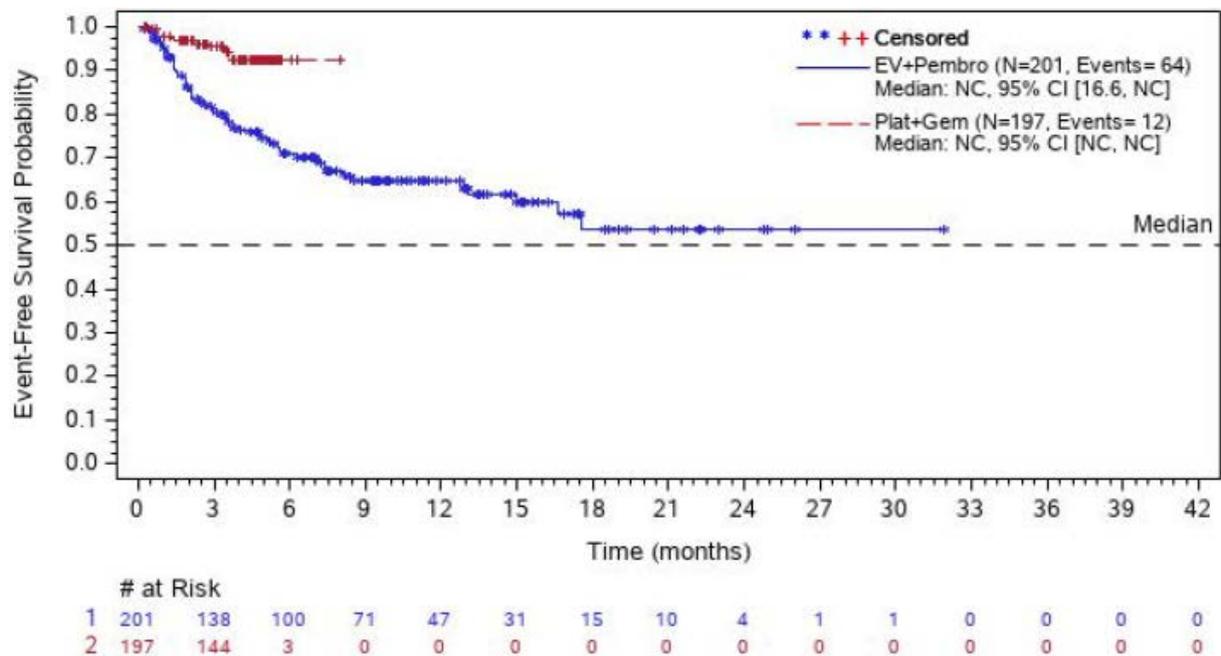


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

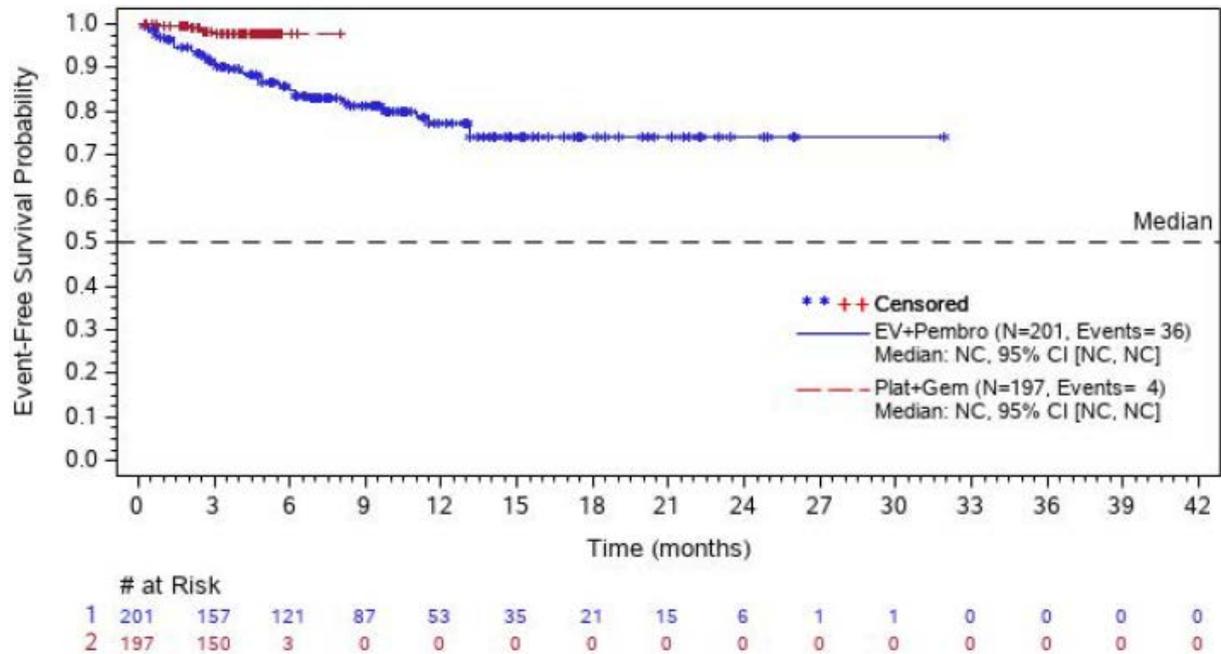


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

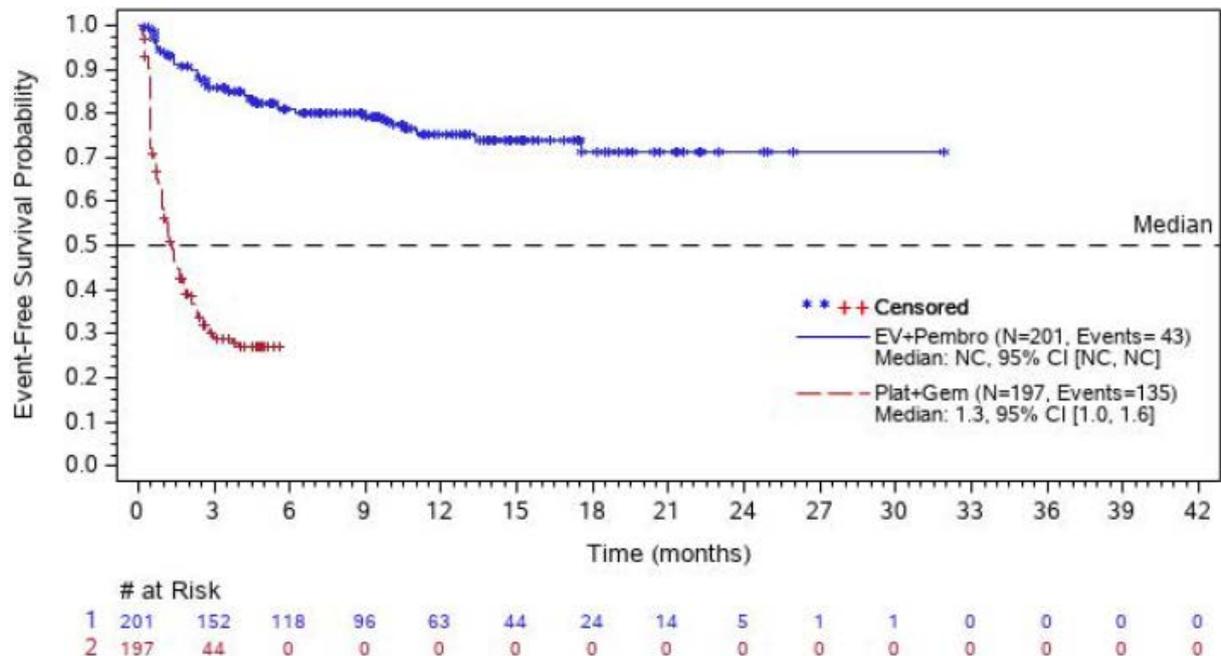


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

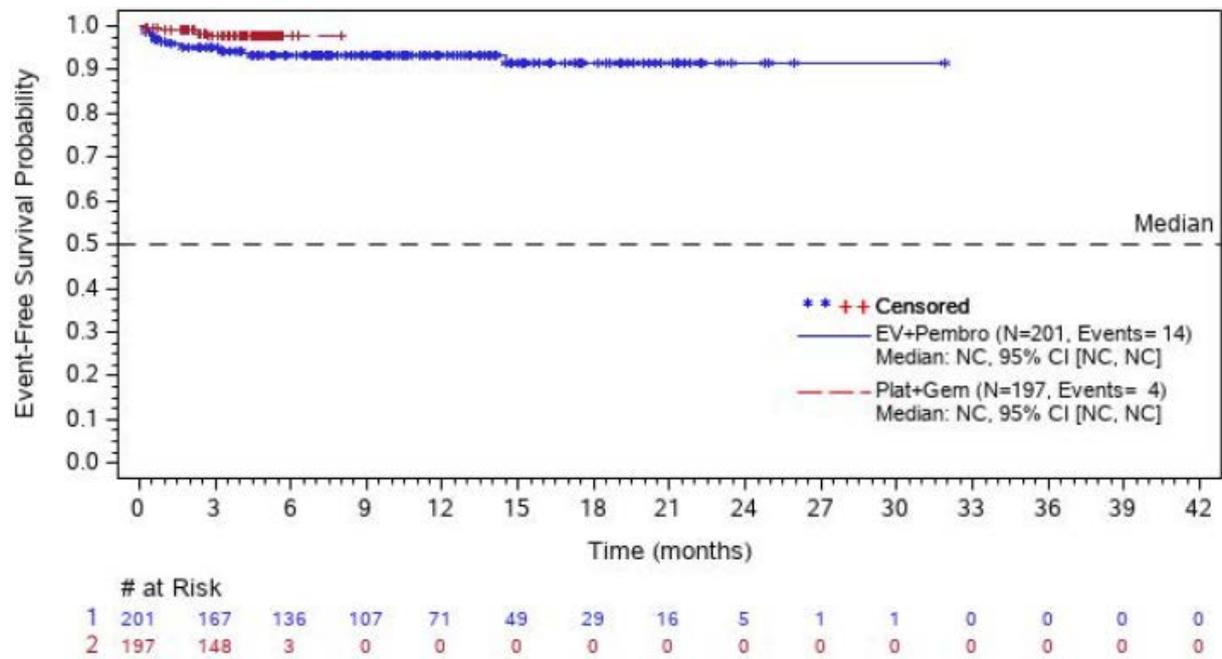


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Nierenschädigung (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

I Anhang C.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet)

Tabelle 30: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate UEs^c	239 (100,0)	234 (99,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	179 (74,9)	184 (78,0)
Übelkeit	61 (25,5)	120 (50,8)
Obstipation	67 (28,0)	76 (32,2)
Diarrhö	89 (37,2)	40 (16,9)
Erbrechen	24 (10,0)	42 (17,8)
Abdominalschmerz	27 (11,3)	21 (8,9)
Stomatitis	27 (11,3)	16 (6,8)
Mundtrockenheit	24 (10,0)	6 (2,5)
Dyspepsie	13 (5,4)	11 (4,7)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	12 (5,0)	9 (3,8)
Schmerzen Oberbauch	12 (5,0)	7 (3,0)
Haemorrhoiden	10 (4,2)	2 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	159 (66,5)	167 (70,8)
Fatigue	79 (33,1)	101 (42,8)
Asthenie	43 (18,0)	45 (19,1)
Fieber	41 (17,2)	32 (13,6)
Peripheres Ödem	29 (12,1)	22 (9,3)
Erkrankungen des Nervensystems	186 (77,8)	96 (40,7)
Periphere sensorische Neuropathie	126 (52,7)	34 (14,4)
Dysgeusie	47 (19,7)	28 (11,9)
Schwindelgefühl	24 (10,0)	26 (11,0)
Kopfschmerzen	19 (7,9)	16 (6,8)
Parästhesie	24 (10,0)	6 (2,5)
Hypoästhesie	12 (5,0)	1 (0,4)
Periphere motorische Neuropathie	11 (4,6)	1 (0,4)
Geschmacksstörung	10 (4,2)	2 (0,8)
Periphere sensomotorische Neuropathie	10 (4,2)	1 (0,4)

Tabelle 30: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	204 (85,4)	61 (25,8)
Pruritus	105 (43,9)	13 (5,5)
Alopezie	91 (38,1)	22 (9,3)
Makulopapulöser Ausschlag	76 (31,8)	9 (3,8)
Trockene Haut	39 (16,3)	4 (1,7)
Makulöser Ausschlag	27 (11,3)	2 (0,8)
Papulöser Ausschlag	21 (8,8)	1 (0,4)
Hauthyperpigmentierung	17 (7,1)	0 (0)
Erythem	12 (5,0)	3 (1,3)
Bullöse Dermatitis	14 (5,9)	0 (0)
Ekzem	12 (5,0)	2 (0,8)
Erythematöser Ausschlag	12 (5,0)	2 (0,8)
Dermatitis	13 (5,4)	0 (0)
Blase	10 (4,2)	0 (0)
Untersuchungen	134 (56,1)	107 (45,3)
Gewichtsverlust	73 (30,5)	23 (9,7)
Alaninaminotransferase erhöht	49 (20,5)	13 (5,5)
Aspartataminotransferase erhöht	47 (19,7)	10 (4,2)
Kreatinin im Blut erhöht	12 (5,0)	27 (11,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (2,9)	32 (13,6)
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	30 (12,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12 (5,0)	8 (3,4)
Lipase erhöht	17 (7,1)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,4)	14 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	132 (55,2)	109 (46,2)
Appetit vermindert	72 (30,1)	59 (25,0)
Hyperglykämie	44 (18,4)	6 (2,5)
Hypokaliämie	16 (6,7)	16 (6,8)
Hyponatriämie	12 (5,0)	19 (8,1)
Hypomagnesiämie	9 (3,8)	20 (8,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69 (28,9)	170 (72,0)
Anämie	41 (17,2)	132 (55,9)
Neutropenie	21 (8,8)	86 (36,4)
Thrombozytopenie	9 (3,8)	57 (24,2)
Leukopenie	9 (3,8)	26 (11,0)

Tabelle 30: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	145 (60,7)	85 (36,0)
Harnwegsinfektion	43 (18,0)	44 (18,6)
COVID-19	43 (18,0)	12 (5,1)
Bindehautentzündung	18 (7,5)	0 (0)
Pneumonie	12 (5,0)	4 (1,7)
Infektion der oberen Atemwege	11 (4,6)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	100 (41,8)	83 (35,2)
Dyspnoe	29 (12,1)	24 (10,2)
Husten	26 (10,9)	13 (5,5)
Schluckauf	7 (2,9)	22 (9,3)
Epistaxis	6 (2,5)	19 (8,1)
Pulmonale Embolie	8 (3,3)	15 (6,4)
Pneumonitis	17 (7,1)	1 (0,4)
Dysphonie	13 (5,4)	4 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	108 (45,2)	68 (28,8)
Rückenschmerzen	37 (15,5)	21 (8,9)
Arthralgie	36 (15,1)	11 (4,7)
Schmerzen in den Extremitäten	21 (8,8)	15 (6,4)
Myalgie	17 (7,1)	7 (3,0)
Muskelschwäche	13 (5,4)	4 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	74 (31,0)	76 (32,2)
Hämaturie	31 (13,0)	20 (8,5)
Akute Nierenschädigung	11 (4,6)	25 (10,6)
Dysurie	13 (5,4)	8 (3,4)
Augenerkrankungen	88 (36,8)	14 (5,9)
Trockenes Auge	29 (12,1)	3 (1,3)
Tränensekretion verstärkt	25 (10,5)	1 (0,4)
Verschwommenes Sehen	16 (6,7)	4 (1,7)
Katarakt	10 (4,2)	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen	38 (15,9)	46 (19,5)
Hypertonie	13 (5,4)	17 (7,2)

Tabelle 30: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Psychiatrische Erkrankungen	39 (16,3)	24 (10,2)
Schlaflosigkeit	22 (9,2)	14 (5,9)
Angst	10 (4,2)	3 (1,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (7,1)	33 (14,0)
Tinnitus	5 (2,1)	27 (11,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (14,2)	16 (6,8)
Sturz	11 (4,6)	3 (1,3)
Herzerkrankungen	22 (9,2)	20 (8,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	32 (13,4)	8 (3,4)
Hypertransaminasämie	10 (4,2)	5 (2,1)
Endokrine Erkrankung	34 (14,2)	2 (0,8)
Hypothyreose	23 (9,6)	1 (0,4)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	19 (7,9)	6 (2,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (5,4)	7 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 31: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate SUEs^c	107 (44,8)	83 (35,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (10,0)	39 (16,5)
Harnwegsinfektion	4 (1,7)	17 (7,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (7,5)	17 (7,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (10,0)	6 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (10,5)	4 (1,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (5,9)	10 (4,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (2,1)	16 (6,8)
Anämie	0 (0)	10 (4,2)
Herzerkrankungen	7 (2,9)	10 (4,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (4,6)	3 (1,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 32: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	164 (68,6)	175 (74,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (7,1)	110 (46,6)
Anämie	5 (2,1)	68 (28,8)
Neutropenie	8 (3,3)	52 (22,0)
Thrombozytopenie	2 (0,8)	28 (11,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (11,7)	39 (16,5)
Harnwegsinfektion	8 (3,3)	19 (8,1)
Untersuchungen	33 (13,8)	34 (14,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (1,7)	21 (8,9)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	12 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (17,2)	25 (10,6)
Hyperglykämie	20 (8,4)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (12,1)	17 (7,2)
Diarrhö	10 (4,2)	2 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (16,3)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	16 (6,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (5,4)	24 (10,2)
Fatigue	6 (2,5)	12 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (10,0)	13 (5,5)
Pulmonale Embolie	5 (2,1)	10 (4,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (6,7)	16 (6,8)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (9,6)	5 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (4,2)	8 (3,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N =239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
SOC^b		
PT^b		
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	92 (38,5)	58 (24,6)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (18,4)	1 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	29 (12,1)	1 (0,4)
Parästhesie	4 (1,7)	0 (0)
Periphere motorische Neuropathie	3 (1,3)	0 (0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	3 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	19 (8,1)
Akute Nierenschädigung	1 (0,4)	10 (4,2)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0)	3 (1,3)
Nierenversagen	0 (0)	2 (0,8)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	0 (0)	2 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (7,1)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	4 (1,7)	0 (0)
Makulöser Ausschlag	3 (1,3)	0 (0)
Generalisierte exfoliative Dermatitis	2 (0,8)	0 (0)
Untersuchungen	3 (1,3)	11 (4,7)
Kreatinin im Blut erhöht	0 (0)	8 (3,4)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,8)	0 (0)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	2 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (5,4)	0 (0)
Pneumonitis	5 (2,1)	0 (0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	4 (1,7)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,4)	11 (4,7)
Anämie	1 (0,4)	7 (3)
Neutropenie	0 (0)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2,1)	4 (1,7)
Diarrhö	3 (1,3)	1 (0,4)
Übelkeit	0 (0)	3 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,8)	5 (2,1)
Fatigue	1 (0,4)	5 (2,1)

Tabelle 33: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N =239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,9)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,8)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	3 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,8)	2 (0,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	3 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,8)	0 (0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang C.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate UEs^c	200 (99,5)	193 (98,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	151 (75,1)	129 (65,5)
Obstipation	49 (24,4)	71 (36,0)
Übelkeit	55 (27,4)	58 (29,4)
Diarrhö	77 (38,3)	29 (14,7)
Erbrechen	27 (13,4)	27 (13,7)
Abdominalschmerz	24 (11,9)	6 (3,0)
Stomatitis	12 (6,0)	11 (5,6)
Dyspepsie	13 (6,5)	7 (3,6)
Mundtrockenheit	17 (8,5)	1 (0,5)
Abdominale Distension	10 (5,0)	2 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136 (67,7)	136 (69,0)
Fatigue	76 (37,8)	69 (35,0)
Asthenie	34 (16,9)	43 (21,8)
Fieber	36 (17,9)	35 (17,8)
Peripheres Ödem	31 (15,4)	26 (13,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88 (43,8)	170 (86,3)
Anämie	67 (33,3)	135 (68,5)
Neutropenie	22 (10,9)	95 (48,2)
Thrombozytopenie	10 (5,0)	96 (48,7)
Leukopenie	8 (4,0)	21 (10,7)
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	10 (5,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	162 (80,6)	51 (25,9)
Pruritus	77 (38,3)	16 (8,1)
Makulopapulöser Ausschlag	70 (34,8)	6 (3,0)
Alopezie	61 (30,3)	12 (6,1)
Trockene Haut	37 (18,4)	2 (1,0)
Makulöser Ausschlag	17 (8,5)	4 (2,0)
Ekzem	17 (8,5)	2 (1,0)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
Papulöser Ausschlag	13 (6,5)	2 (1,0)
Dermatitis	10 (5,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	122 (60,7)	86 (43,7)
Appetit vermindert	73 (36,3)	53 (26,9)
Hyponatriämie	28 (13,9)	11 (5,6)
Hyperglykämie	28 (13,9)	5 (2,5)
Hyperphosphatämie	22 (10,9)	10 (5,1)
Hypokaliämie	20 (10,0)	9 (4,6)
Hyperkaliämie	8 (4,0)	14 (7,1)
Hypokalzämie	9 (4,5)	11 (5,6)
Hypoalbuminämie	11 (5,5)	6 (3,0)
Hypomagnesämie	10 (5,0)	7 (3,6)
Dehydrierung	12 (6,0)	4 (2,0)
Untersuchungen	111 (55,2)	87 (44,2)
Gewichtsverlust	72 (35,8)	15 (7,6)
Kreatinin im Blut erhöht	27 (13,4)	23 (11,7)
Alaninamino-transferase erhöht	27 (13,4)	20 (10,2)
Aspartatamino-transferase erhöht	22 (10,9)	17 (8,6)
Thrombozytenzahl erniedrigt	3 (1,5)	34 (17,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (4,5)	24 (12,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (5,0)	8 (4,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (2,0)	11 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	120 (59,7)	75 (38,1)
Harnwegsinfektion	48 (23,9)	39 (19,8)
COVID-19	20 (10,0)	9 (4,6)
Pneumonie	15 (7,5)	3 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	143 (71,1)	48 (24,4)
Periphere sensorische Neuropathie	103 (51,2)	10 (5,1)
Dysgeusie	46 (22,9)	9 (4,6)
Schwindelgefühl	12 (6,0)	17 (8,6)
Kopfschmerzen	14 (7,0)	10 (5,1)
Parästhesie	12 (6,0)	2 (1,0)
Periphere motorische Neuropathie	10 (5,0)	0 (0)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	82 (40,8)	61 (31,0)
Dyspnoe	29 (14,4)	27 (13,7)
Husten	28 (13,9)	10 (5,1)
Pneumonitis	12 (6,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	78 (38,8)	53 (26,9)
Arthralgie	22 (10,9)	10 (5,1)
Rückenschmerzen	16 (8,0)	13 (6,6)
Schmerz in den Extremitäten	11 (5,5)	9 (4,6)
Muskelschwäche	16 (8,0)	3 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	69 (34,3)	49 (24,9)
Hämaturie	27 (13,4)	19 (9,6)
Akute Nierenschädigung	16 (8,0)	8 (4,1)
Augenerkrankungen	64 (31,8)	12 (6,1)
Trockenes Auge	21 (10,4)	2 (1,0)
Katarakt	12 (6,0)	0 (0)
Tränensekretion verstärkt	11 (5,5)	1 (0,5)
Verschwommenes Sehen	10 (5,0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	37 (18,4)	20 (10,2)
Schlaflosigkeit	23 (11,4)	10 (5,1)
Gefäßerkrankungen	30 (14,9)	27 (13,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (13,4)	22 (11,2)
Sturz	10 (5,0)	5 (2,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	32 (15,9)	13 (6,6)
Hypertransaminasämie	10 (5,0)	8 (4,1)
Endokrine Erkrankung	36 (17,9)	4 (2,0)
Hypothyreose	23 (11,4)	2 (1,0)
Hyperthyreose	11 (5,5)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	17 (8,5)	13 (6,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.		

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 35: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate SUEs^c	113 (56,2)	86 (43,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (22,9)	34 (17,3)
Harnwegsinfektion	12 (6,0)	14 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (11,4)	11 (5,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3,0)	26 (13,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (10,4)	11 (5,6)
Akute Nierenschädigung	14 (7,0)	4 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (6,5)	18 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (6,5)	11 (5,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,5)	5 (2,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (5,5)	1 (1,97)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 36: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
SOC^b		
PT^b		
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	157 (78,1)	166 (84,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (21,4)	135 (68,5)
Anämie	26 (12,9)	80 (4,6)
Neutropenie	14 (7,0)	78 (39,6)
Thrombozytopenie	2 (1,0)	59 (29,9)
Leukopenie	2 (1,0)	13 (6,6)
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	10 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (24,4)	36 (18,3)
Harnwegsinfektion	14 (7,0)	16 (8,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (22,4)	21 (10,7)
Hyponatriämie	15 (7,5)	7 (3,6)
Hyperglykämie	12 (6,0)	1 (0,5)
Untersuchungen	29 (14,4)	36 (18,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (3,5)	19 (9,6)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	17 (8,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (11,9)	23 (11,7)
Fatigue	11 (5,5)	8 (4,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (13,4)	16 (8,1)
Diarrhö	11 (5,5)	4 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (19,4)	2 (1,0)
Makulopapulöser Ausschlag	20 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	25 (12,4)	15 (7,6)
Akute Nierenschädigung	14 (7,0)	4 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (8,0)	16 (8,1)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (10,0)	4 (2,0)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (5,5)	0 (0)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.		

Tabelle 36: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
SOC ^b PT ^b		

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 37: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N =201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
SOC^b		
PT^b		
EV-302 / KN-A39		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	83 (41,3)	35 (17,8)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (13,4)	1 (0,5)
Periphere sensorische Neuropathie	20 (10,0)	0 (0)
Parästhesie	2 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,5)	18 (9,1)
Anämie	1 (0,5)	5 (2,5)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	5 (2,5)
Neutropenie	0 (0)	5 (2,5)
Febrile Neutropenie	0 (0)	2 (1,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (6,5)	1 (0,5)
Makulopapulöser Ausschlag	3 (1,5)	0 (0)
Toxische epidermale Nekrolyse	2 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (4,5)	2 (1,0)
Pneumonitis	4 (2,0)	0 (0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (1,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (3,5)	3 (1,5)
Asthenie	3 (1,5)	0 (0)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	0 (0)	2 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (4,5)	0 (0)
Akute Glomerulonephritis	4 (2,0)	0 (0)
Nierenversagen	2 (1,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (2,5)	3 (1,5)
Herzerkrankungen	4 (2,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (2,5)	0 (0)
Diarrhö	2 (1,0)	0 (0)
Untersuchungen	3 (1,5)	2 (1,0)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (1,0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,0)	0 (0)

Tabelle 37: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
SOC ^b PT ^b		
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enfortumab Vedotin (PADCEV™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin soll durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis von Enfortumab Vedotin 1,25 mg/kg (bis zu einem Maximum von 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Für Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung sowie leichter Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Enfortumab Vedotin wurde bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung bzw. moderater / schwerer Leberfunktionsstörung nicht oder nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten untersucht. Für Kinder- und Jugendliche liegt keine relevante Anwendung von Enfortumab Vedotin vor. Empfehlungen zu Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen sind in der Fachinformation verfügbar.

Für die unerwünschten Ereignisse Hautreaktionen, Hyperglykämie oder periphere Neuropathie sind spezifische Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen definiert. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen bezüglich Rückverfolgbarkeit, Hautreaktionen, Hyperglykämie, periphere Neuropathie, Augenerkrankungen, Extravasat an der Infusionsstelle, Embryo-fetale Toxizität und Empfängnisverhütung. Weiterhin sind gesonderte Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.

Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab Vedotin und Arzneimitteln, die über CYP3A4-Substrate metabolisiert werden, birgt kein klinisch relevantes Risiko einer Induktion pharmakokinetischer Interaktionen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Starke CYP3A4-Induktoren können möglicherweise die Exposition von unkonjugiertem MMAE mit moderatem Effekt verringern.

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosis mit Enfortumab Vedotin. Im Falle einer Überdosis sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 3,6 Tagen (ADC) und 2,6 Tagen (MMAE) durchgeführt werden.

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Enfortumab Vedotin im Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind mit Ausnahme der Patientenkarte in Bezug auf die Risiken und Verhaltensweise bei Hautreaktionen alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.18
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.18
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.19
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.20
II 2.1 Behandlungsdauer	II.20
II 2.2 Verbrauch.....	II.21
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.22
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.22
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.23
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.25
II 2.7 Versorgungsanteile	II.29
II 3 Literatur.....	II.30

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.19
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.25

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3b (Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression)	II.10

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPI	Checkpoint-Inhibitor
DCO	Death-Certificate-Only
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TUR	transurethrale Resektion
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Urothelkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Enfortumab Vedotin. Demnach ist Enfortumab Vedotin gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Pembrolizumab für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen, indiziert [1,2].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2).

Zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend dieser beiden Fragestellungen macht der pU in Modul 3 A des Dossiers keine Angaben.

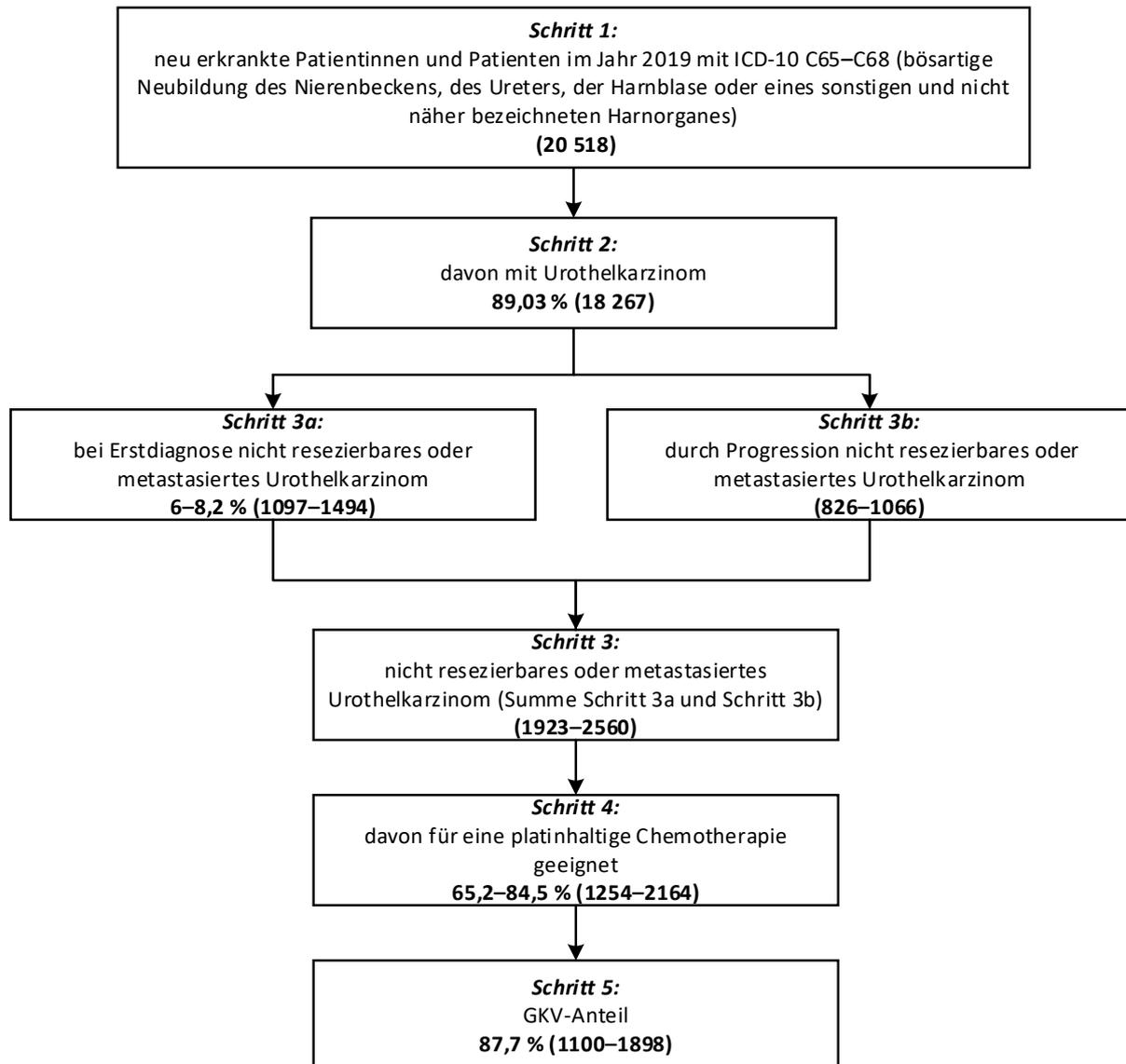
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an einer Behandlungsoption, die bei Erhalt der Lebensqualität mit hohen Ansprechraten das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten verlängert und die Krankheitsprogression hinauszögert.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 mit ICD-10-Codes C65 bis C68

Zunächst entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 [3] die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz mit einer bösartigen Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans über die Codierungen C65 bis C68 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für das Jahr 2019.

Anschließend addiert er die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zu den Codierungen C65 bis C68 und weist insgesamt eine Anzahl von 20 518 inzidenten Fällen (Frauen: 5703 und Männer: 14 815) für das Jahr 2019 aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom

Unter denjenigen neu erkrankten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 schätzt der pU die Anzahl derjenigen mit einem Urothelkarzinom. Hierfür ermittelt der pU zunächst Anteilswerte für das Urothelkarzinom innerhalb der Fälle mit jeweils bösartiger Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (jeweils ICD-10-Code C65 bis C68), die nachfolgend dargestellt sind:

- Harnblase (C67): 89,46 % [4-15]
- Nierenbecken (C65) und Ureter (C66): 92,37 % [16,17]
- sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane (C68): 62,76 % [16,18]

Für den Anteilswert des Urothelkarzinoms bei inzidenten Fällen mit dem ICD-10-Code C67 (Harnblase) identifiziert der pU 13 geschlechtsübergreifende Anteilswerte verschiedener Landeskrebsregister zu Urothelkarzinomen [4-15] an der entsprechenden Gesamtheit der Harnblasenkarzinomfallzahlen. Aus diesen Anteilswerten bildet er anschließend den arithmetischen Mittelwert und weist den oben genannten Anteilswert von 89,46 % aus.

Den Anteilswert für das Urothelkarzinom bei Fällen mit den ICD-10-Codes C65 (Nierenbecken) und C66 (Ureter) ermittelt der pU auf Basis der Publikationen von Visser et al. [16] und Busby et al. [17]. Bei der erstgenannten Publikation wurden Daten aus dem Projekt „Surveillance of rare cancer in Europe (RARECARE)“ für den Zeitraum 1995 bis 2002 analysiert, welches Krebsregisterdaten aus 64 europäischen Registern zur Bevölkerung in den 27 EU-Mitgliedstaaten erfasst. Insgesamt beobachteten Visser et al. dabei eine Anzahl von 50 222 erkrankten Patientinnen und Patienten des Nierenbeckens bzw. Ureters, von denen 46 368 (92,33 %) ein Urothelkarzinom aufwiesen. In der retrospektiven Analyse von Busby et al. [17] wurden 474 Patientinnen und Patienten einer US-amerikanischen Universitätsklinik ermittelt, die dort zwischen den Jahren 1990 und 2004 wegen Tumorerkrankungen des Nierenbeckens bzw. Ureters behandelt wurden. Hierbei wiesen 16 Fälle einen nicht urethralen Ursprung auf, sodass der pU im Umkehrschluss von 458 (96,62 %) Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom ausgeht. Abschließend ermittelt der pU den oben genannten Anteilswert von 92,37 % gewichtet nach der Größe der Studienpopulationen anhand der Anzahlen aus beiden Studien.

Der pU geht analog bei der Ermittlung eines gewichteten Anteilswertes für das Urothelkarzinom für die Fälle mit ICD-10-Code C68 (sonstige und nicht näher bezeichnete Harnorgane) vor, wobei er die entsprechenden Angaben zum einen ebenfalls der Publikation

von Visser et al. [16] entnimmt [2819 Erkrankungen mit Urothelkarzinomen von 4292 Erkrankten mit Harnröhrenkarzinom (65,68 %)]. Zum anderen greift er auf die Publikation von Swartz et al. [18] zurück, in welcher in einer Auswertung von Inzidenzangaben aus 9 US-amerikanischen Krebsregistern des National Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) des Zeitraums 1973 bis 2002 von 1615 Personen mit Harnröhrenkarzinom insgesamt 888 eine Neuerkrankung eines Urothelkarzinoms aufwiesen (entsprechend 54,98 %).

Schließlich überträgt der pU die Anteilswerte des Urothelkarzinoms (89,03 %) auf die in Schritt 1 ausgewiesene lokalisationspezifische Inzidenz und berechnet eine Anzahl von 18 267 neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom als Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium IV nach Union for International Cancer Control (UICC). Diese ermittelt er wiederum über 2 verschiedene Populationen:

- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befindet (Schritt 3a)
- Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstdiagnose im Stadium I bis III im Krankheitsverlauf in das Stadium IV progrediert (Schritt 3b)

Dabei greift er ausschließlich auf Angaben zum Harnblasenkarzinom (C67) zurück und überträgt diese auch auf die anderen Tumorentitäten.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose

Der pU führt zunächst aus, dass gemäß der ICD-10-Klassifikation In-situ-Tumore (Tis) und nicht invasive papilläre Tumore (Ta) der Harnblase nicht als bösartig klassifiziert werden und demnach in den Angaben zur Inzidenz des Harnblasenkarzinoms nicht enthalten sind. Bei der Berechnung der prozentualen Anteile der Stadien wurden Patientinnen und Patienten im Stadium 0 daher gänzlich ausgeschlossen. Er geht davon aus, dass dieses Tumorstadium die ICD-10-Codes D09.0 (Carcinoma in situ der Harnblase) und D41.4 (Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der Harnblase) umfasst, die keine Relevanz für das Anwendungsgebiet haben.

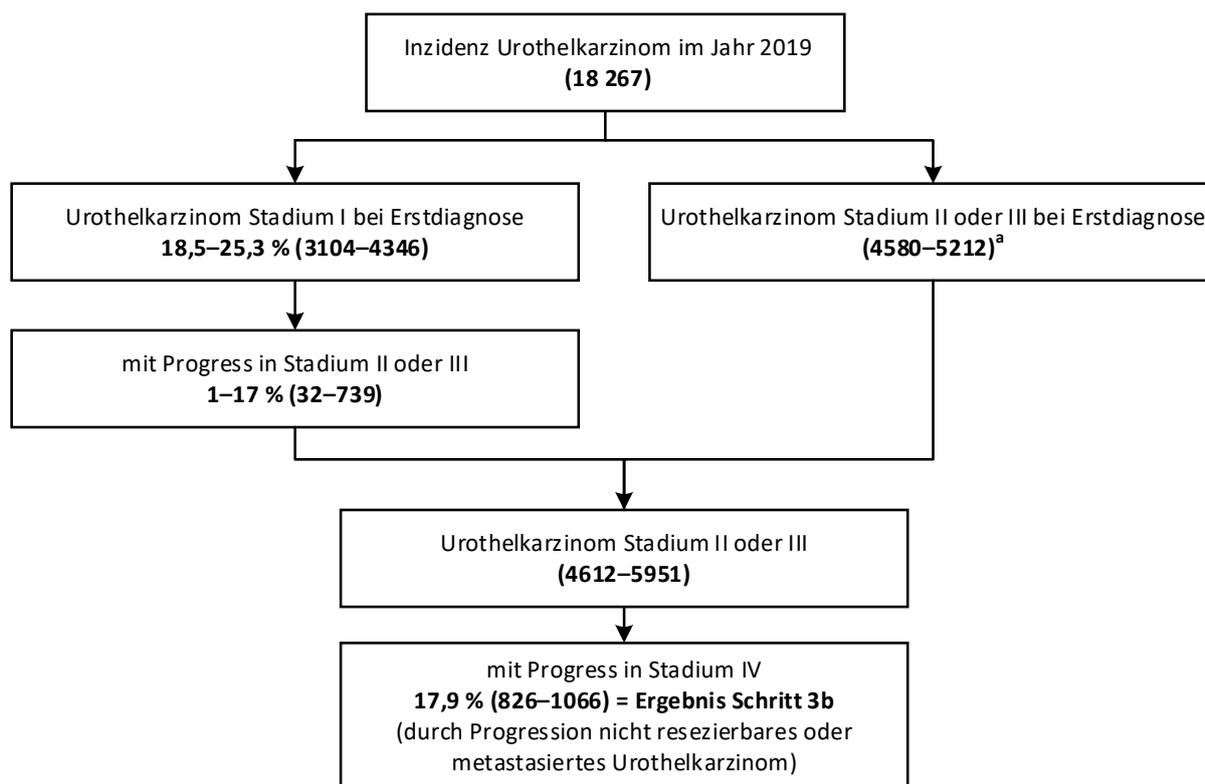
Für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose legt der pU eine Anteilsspanne von 6 % bis 8,2 % zugrunde. Die untere Grenze basiert auf Angaben einer gemeinsamen Veröffentlichung

des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2023 [19]. Der pU entnimmt hierzu einer Auswertung zur ICD-10-Codierung C67.- (Harnblasenkarzinom) für die Jahre 2019 bis 2020 einen geschlechtsübergreifenden arithmetischen Mittelwert von 6 % für diejenigen, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden. Für die Obergrenze von 8,2 % legt er 8 Landeskrebsregister [5,8,9,11,13-15,20] zugrunde und bildet analog zur unteren Grenze den arithmetischen Mittelwert.

Durch Übertragung der Anteilsspanne für Stadium IV in Höhe von 6 % bis 8,2 % auf die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom aus Schritt 2 ergeben sich 1097 bis 1494 Patientinnen und Patienten, die laut pU bei Erstdiagnose ein nicht resezierbares oder metastasiertes Urothelkarzinom aufweisen.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression über mehrere Teilschritte, die in Abbildung 2 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



a. eigene Berechnung auf Basis von Angaben des pU

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3b (Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression)

Neu erkrankte Patientinnen und Patienten in den Stadien I, II, und III bei Erstdiagnose im Jahr 2019

Der pU legt zunächst als Ausgangsbasis seiner Berechnungen die Anzahl inzidenter Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom aus Schritt 2 zugrunde. Auf diese Anzahl überträgt er anschließend die in Schritt 3a gewonnenen Anteilsspannen für die Stadien I bis III und ermittelt die folgenden Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Stadien bei Erstdiagnose¹, die potenziell in das Stadium IV voranschreiten können:

- Stadium I: 18,5 % bis 25,3 % (entsprechend 3104 bis 4346 Patientinnen und Patienten)
- Stadium II: 16,0 % bis 18,8 % (entsprechend 2684 bis 3237 Patientinnen und Patienten)
- Stadium III: 11,3 % bis 11,5 % (entsprechend 1896 bis 1975 Patientinnen und Patienten)

Patientinnen und Patienten mit Progress von Stadium I in Stadium II oder III

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung innerhalb 1 Jahres von Stadium I in das Stadium II oder III progrediert. Den entsprechenden Anteilswert operationalisiert er über die Wahrscheinlichkeit einer Tumorprogression nach einer transurethralen Resektion (TUR) der Blase, die laut pU üblicherweise vorgenommen wird, um den Tumor zu entfernen. Hierzu entnimmt der pU einer Publikation von Sylvester et al. [21] eine Anteilsspanne von 1 % bis 17 %, unter der Annahme, dass bei allen Patientinnen und Patienten mit Harnblasenkarzinom im Stadium I eine TUR durchgeführt wird. Diese Anteilsspanne ermittelten Sylvester et al. anhand der Studienpopulationen von 7 Phase-III-Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), welche Daten des Zeitraums 1979 bis 1989 umfassen. Für die Analyse wurden Daten von 2596 Patientinnen und Patienten ausgewertet, die nach einer transurethralen Resektion der Blase prophylaktische Behandlungen erhielten.

Er überträgt die ermittelte Anteilsspanne auf die Patientenzahl mit Stadium I bei Erstdiagnose (3104 bis 4346) und berechnet 32 bis 739 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung laut pU in Stadium II oder III progrediert.

Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Stadium II oder III

Der pU bildet die Summe aus der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium II oder III bei Erstdiagnose (eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU: 4580 bis 5212) und durch Progress (32 bis 739) und errechnet eine Spanne von 4612 bis 5951 Patientinnen und Patienten.

¹ Die untere Grenze der Spannen zu den Stadien I und II bezieht sich auf die Angaben des RKI, die obere Grenze auf den ungewichteten Mittelwert der Landeskrebsregister. Für die Spanne zum Stadium III ist es gegenteilig.

Progression von Stadium II oder III in Stadium IV

Schließlich ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung von Stadium II und III in das Stadium IV progrediert. Dies operationalisiert er über eine Tumorprogression mit Fernmetastasen nach einer radikalen Zystektomie. Den Anteil derjenigen, deren Tumor nach radikaler Zystektomie progrediert, entnimmt der pU einer deutschen retrospektiven Studie von Hautmann et al. [22] zu Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase, die zwischen 1986 und 2003 eine radikale Zystektomie erhielten. Bei 17,9 % der Patientinnen und Patienten traten nach der Operation Fernmetastasen (mediane Zeit zur Metastasierung 12 Monate) und damit ein Fortschreiten der Erkrankung in Stadium IV nach UICC auf.

Er überträgt den Anteilswert von 17,9 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Stadium II oder Stadium III und ermittelt eine Anzahl von 826 bis 1066 Patientinnen und Patienten mit Progress aus den Stadien II oder III in das Stadium IV.

Durch Zusammenführung der Schritte 3a und 3b resultieren in Summe 1923 bis 2560 Patientinnen und Patienten in Schritt 3 (siehe Abbildung 1).

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine platinhaltige Chemotherapie geeignet ist

Der pU legt eine von ihm beauftragte Sonderauswertung von Daten des CARAT-Registers [23], einer deutschen prospektiven multizentrischen Kohortenstudie, zugrunde, die unter anderem Daten zu Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom erfasst. Das Ziel dieser Analyse ist, den Anteil der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zu bestimmen, die im deutschen Versorgungsalltag keine Erstlinienbehandlung mit Platin (Cisplatin oder Carboplatin) erhalten können. Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden Daten aus der Urothel-/Harnblasenkarzinom(UBC)-Kohorte herangezogen, in die nach Angaben der Auswertung 500 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen zu Beginn ihrer palliativen Erstlinienbehandlung eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt. Die Auswertung umfasst Daten zu Patientinnen und Patienten, die über den Zeitraum vom 12.10.2021 (erste dokumentierte Rekrutierung) bis zum Datenschnitt am 30.09.2023 in das Register aufgenommen und bis zum Ende einer 2-jährigen Beobachtungszeit, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Lost to Follow-up beobachtet wurden. Für die Analyse sind Daten zu 247 auswertbaren Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem Urothelkarzinom der Harnblase im fortgeschrittenen (inoperablen) oder metastasiertem Stadium berücksichtigt worden, bei denen ein dokumentierter Beginn einer palliativen Erstlinienbehandlung vorlag. Bei der Ermittlung eines Anteils in Bezug auf die Platin-Eignung werden 2 Ansätze zugrunde gelegt:

Patientinnen und Patienten mit platinhaltiger Erstlinientherapie (Untergrenze)

Zunächst wird der Anteil der Patientinnen und Patienten bestimmt, die im Rahmen ihrer Erstlinientherapie tatsächlich eine platinhaltige Therapie erhalten haben. Hierzu werden potenziell mögliche Therapien in folgende Kategorien eingeteilt:

- platinhaltige Therapie: Erhalt einer Cisplatin-haltigen oder Carboplatin-haltigen Chemotherapie (einschließlich derjenigen, die von einer Cisplatin- auf eine Carboplatin-haltige Behandlung umgestiegen sind)
- platinfreie/Immun-Checkpoint-Inhibitoren(CPI)-freie Chemotherapie: Behandlung weder mit Cisplatin oder Carboplatin, noch mit einer Immuntherapie; Mögliche Therapien sind Taxane, Vinflunin oder Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel.
- Programmed Cell Death Protein 1(PD-1)/Programmed Death-Ligand 1(PD-L1)-Inhibitor: Erhalt eines PD-1- oder PD-L1-Inhibitors (Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab) und keiner platinhaltigen Therapie; Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie und eine Immuntherapie erhalten, werden nicht in diese Gruppe aufgenommen.

Gemäß der Analyse wurde bei 65,2 % (161 von 247 auswertbaren Patientinnen und Patienten) eine platinhaltige Chemotherapie in der Erstlinie verabreicht. Der pU setzt den Anteil als Untergrenze einer Spanne an.

Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen (Obergrenze)

Um auch diejenigen zu berücksichtigen, die grundsätzlich für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen, wird in der Analyse zusätzlich eine Auswertung in Bezug auf die generelle Platin-Eignung vorgenommen. Hierfür wurden laut Auswertung folgende Subgruppen auf Basis der Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie aus dem Jahr 2021 zugrunde gelegt [24]:

- Platin-geeignet: Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)-Status 0 bis 1 und Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min oder ECOG-Status 2 und Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/min.
- Nicht für Platin geeignet: ECOG-Status 2 und Kreatinin-Clearance < 60 mL/min oder ECOG-Status ≥ 2 und Kreatinin-Clearance < 30 mL/min.
- Platin-Eignung (noch) nicht bestimmbar: Patientinnen und Patienten mit laufender Dokumentation, bei denen ECOG Status, Kreatinin-Clearance oder Komorbiditäten noch nicht dokumentiert wurden.

Gemäß Auswertung konnte bei 21 der 247 Patientinnen und Patienten die Platin-Eignung nicht festgestellt werden, da ihre Dokumentation unvollständig war. Nach Abzug dieser (n = 226)

konnte bei insgesamt 33 Patientinnen und Patienten festgestellt werden, dass diese aufgrund ihrer klinischen Merkmale, die oben definiert wurden, keine Platin-Eignung aufwiesen. Demnach kamen 14,6 % der Patientinnen und Patienten (33 von 226) nicht für eine platinhaltige Chemotherapie infrage. Der pU berechnet hieraus eine Obergrenze von 84,5 %, für die eine platinhaltige Therapie geeignet ist.

Der pU überträgt die angegebene Anteilsspanne von 65,2 % bis 84,5 % auf die Patientenzahl aus Schritt 3 und berechnet so eine Anzahl von 1254 bis 2164 Patientinnen und Patienten, für die eine platinhaltige Therapie geeignet ist.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,7 % [25,26] ermittelt der pU eine Anzahl von 1100 bis 1898 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Jahr 2019 mit ICD-10-Codes C65 bis C68

Der pU geht für die Inzidenz von 20 518 (Frauen: 5703 und Männer: 14 815) Neuerkrankungen mit bösartiger Neubildung des Nierenbeckens, des Ureters, der Harnblase oder eines sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorgans (jeweils ICD-10-Code C65 bis C68) auf Basis von Fallzahlen aus dem Jahr 2019 (Datenstand 13.09.2022) aus. Dem neusten Datenstand vom 05.09.2024 [27] lassen sich aktuellere Fallzahlen für das Jahr 2022 entnehmen, die entsprechend der ICD-10-Codierungen C65 bis C68 etwas niedriger liegen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom an den neu Erkrankten mit bösartiger Neubildung des Nierenbeckens (C65) und Ureters (C66) bzw. den sonstigen und nicht näher bezeichneten Harnorganen (C68) legt der pU unter anderem die Angaben zu prävalenten Patientinnen und Patienten aus der Publikation von Visser et al. [16] zugrunde. In dem kürzlich veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab in einer vergleichbaren Indikation (Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) [28] wurde zuletzt für die oben genannten Tumorlokalisationen auf die identischen Publikationen [16-18] zurückgegriffen, wobei aus der Publikation von Visser et al. [16] die entsprechenden

Angaben zu den ebenfalls dort beschriebenen inzidenten Patientinnen und Patienten verwendet wurden, aus denen sich etwas niedrigere Anteile ergeben haben [28].

Diese scheinen insgesamt hinsichtlich der Übertragbarkeit auf die Inzidenz in Schritt 1 methodisch geeigneter zu sein, auch wenn die Angaben des pU in einer ähnlichen Größenordnung liegen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom

Die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom über die Patientengruppe im Stadium IV bei Erstdiagnose (3a) zuzüglich derjenigen mit einem Progress nach Erstdiagnose im Stadium I bis III (3b) ist insgesamt mit Unsicherheit verbunden, da das für das Anwendungsgebiet relevante nicht resezierbare Urothelkarzinom bei Erstdiagnose auch ein früheres Stadium als IV nach UICC aufweisen könnte. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der pU bei der Berechnung der Stadienverteilung ausschließlich Auswertungen zum Harnblasenkarzinom verwendet, was einen weiteren Unsicherheitsaspekt darstellt.

Zu Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom bei Erstdiagnose

Der pU schließt sowohl für die Untergrenze aus der gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2023 [19] als auch für die Obergrenze der Spanne aus den Angaben der Landeskrebsregister [5,8,9,11,13-15,20] Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit der Anteilsbestimmung ein, für die keine Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind (Anteil unbekanntes Stadium in der Untergrenze 48,0 % und in der Obergrenze 36,4 %). Dies führt in der oberen Grenze tendenziell zu einer Unterschätzung der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Stadium IV und den weiteren Stadien I bis III, die im Rahmen der Berechnung der Patientinnen und Patienten mit Progression in Schritt 3b herangezogen werden.

Es ist zu beachten, dass sich eine abweichende Verteilung ergibt, wenn Fälle mit unbekanntem Stadium oder auch Death-Certificate-Only(DCO)-Fälle (Fälle, die nur über Todesbescheinigungen identifiziert wurden) ausgeschlossen werden. Durch die Angabe einer Spanne für das relevante Stadium mithilfe von Auswertungen, die zum einen die Fälle mit unbekanntem Stadium umfassen und zum anderen diese Fälle ausschließen, könnte in diesem Berechnungsschritt der Unsicherheit besser Rechnung getragen werden.

Zu Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom durch Progression

Die vom pU herangezogene Anteilswertspanne (1 % bis 17 %) für Patientinnen und Patienten mit Progress des Urothelkarzinoms von Stadium I in Stadium II oder III aus der Publikation von Sylvester et al. [21] bezieht sich auf das Progressionsrisiko nach 1 Jahr. Es sind jedoch auch Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, deren Erkrankung nach einem längeren Zeitraum in die entsprechenden Stadien progrediert. Derselben Quelle sind auch Angaben für die 5-Jahres-Progression zu entnehmen (6 % bis 45 %). Des Weiteren liegen dem vom pU herangezogenen Anteilswert der unteren Grenze für das Progressionsrisiko neben Patientinnen und Patienten mit Stadium I auch Patientinnen und Patienten mit einer Erkrankung im Tumorstadium 0 zugrunde. Hierzu ist anzumerken, dass die Studie sich auf die Versorgungssituation der Jahre 1979 bis 1989 bezieht und Sylvester et al. in ihrer im Jahr 2006 veröffentlichten Publikation bereits anmerken, dass die ermittelten Progressionsrisiken angesichts aktuellerer klinischer Praktiken eher überschätzt sind [21].

Es liegen zudem Hinweise vor, dass der Anteil der Tumorprogression mit Fernmetastasen nach einer radikalen Zystektomie auch höher als die vom pU veranschlagten 17,9 % liegen kann. Einer Publikation von Mason et al. [29]. lässt sich hierfür ein Anteilswert von 29 % (Follow-up im Median 15,3 Jahre) entnehmen. Dabei handelt es sich um das Ergebnis einer Untersuchung von 2795 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom der Blase, bei denen an einer US-amerikanischen Universitätsklinik zwischen August 1971 und Februar 2016 eine radikale Zystektomie mit kurativer Absicht durchgeführt wurde, wovon 812 der Patientinnen und Patienten Fernmetastasen entwickelten.

Abschließend ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass Patientinnen und Patienten, deren Tumor zunächst nicht invasiv ist und mit einem anderen ICD-10-Code codiert wird (z. B. Code D09.0 für Carcinoma in situ der Harnblase sowie Code D41.4 für Neubildungen unsicheren oder unbekanntes Verhaltens der Harnblase), einen Progress zu einer invasiven Form des Tumors erleiden können. Es bleibt unklar, ob mit den herangezogenen Daten sämtliche dieser Patientinnen und Patienten bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt sind.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die eine platinhaltige Chemotherapie geeignet ist

Zur Identifizierung eines Patientenanteils derjenigen, für die eine platinhaltige Chemotherapie geeignet ist, legt der pU eine Sonderauswertung von Daten des CARAT-Registers zugrunde [23]. Dabei geht der pU in seiner Herleitung implizit davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung mit einer systemischen Erstlinientherapie behandelt werden, denn die Anteilsbestimmung einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie erfolgt auf Grundlage von 247 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (inoperablem) oder metastasiertem Stadium, die allesamt eine

systemische Erstlinientherapie erhielten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie kann geringer ausfallen, wenn die Ermittlung des Anteilswerts auf einer Population einschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten, die keine systemische Erstlinientherapie erhalten, basiert. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab [28] wurde beispielsweise eine Anteilsspanne von 38,8 % bis 45,7 % unter denjenigen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom berichtet, die eine systemische Erstlinientherapie (Chemotherapie oder Immuntherapie) erhalten haben. Diese Angaben stammen zum einen aus einer retrospektiven bevölkerungsbasierten niederländischen Studie von Richters et al. [30] und zum anderen aus einer retrospektiven US-amerikanischen Kohortenstudie von Bilen et al. [31], in die die oben genannten Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 2016 bis 2019 bzw. 01.01.2015 bis 30.06.2019 eingeschlossen wurden [30,31]. Insgesamt führt die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die keine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, in der Untergrenze zu einer Überschätzung in diesem Berechnungsschritt.

Darüber hinaus ist unklar, ob in die Sonderauswertung auch Fälle eingeschlossen wurden, welche lediglich eine lokal fortgeschrittene Erkrankung aufwiesen, da in der Analyse hierzu inkonsistente Angaben gemacht wurden.

Hinzukommen weitere Unsicherheiten in Bezug auf die Obergrenze (Anteil an Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen), da zum einen in der Auswertung zur Identifizierung einer Platin-Eignung die Subgruppen lediglich auf Basis des ECOG-Status und der Kreatinin-Clearance bestimmt wurden. Der deutschen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus dem Jahr 2020 [32] und auch der Richtlinie der European Association of Urology (EAU) aus dem Jahr 2024 [33] lassen sich weitere Komorbiditäten, wie beispielsweise das Vorliegen einer peripheren Neuropathie als Kriterium entnehmen. Zum anderen ist unklar, weshalb in der Auswertung der ECOG-Status ≥ 2 und die Kreatinin-Clearance < 30 mL/min für die Platin-Nichteignung nur in Verbindung berücksichtigt wurden. Sowohl der EAU-Richtlinie aus dem Jahr 2021 [24] als auch der Fassung aus dem Jahr 2024 [33] ist in diesem Zusammenhang zu entnehmen, dass diese separat gelten können und zumindest der ECOG-Status bei dieser separaten Betrachtung bei > 2 liegen muss.

Aufteilung der Zielpopulation auf die vorgegebenen Fragestellungen

Die vom pU ermittelte Anzahl von 1100 bis 1898 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet. Angaben zu Patientenzahlen gesondert für die Fragestellung 1 und Fragestellung 2 liegen im Modul 3 A nicht vor und lassen sich auch nicht der Sonderauswertung des CARAT-Registers entnehmen [23].

Den oben genannten Studien von Richters et al. [30] und Bilen et al. [31] lässt sich folgende Verteilung von Patientinnen und Patienten, die eine platinhaltige Therapie erhalten haben entnehmen:

- 47 % Cisplatin vs. 53 % Carboplatin bei Richters et al. [30] und
- 55,5 % Cisplatin vs. 45,5 % Carboplatin bei Bilen et al. [31].

Diesen Anteilswerten liegt ein Anteil von 90,20 % (Richters et al. [30]) bzw. 67,8 % (Bilen et al. [31]) zugrunde, die eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Um eine Aussage über die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz treffen zu können, berechnet der pU jeweils die Mittelwerte der Fallzahlen von 2015 bis 2019 auf Basis von ZfKD-Daten zur 1- bzw. 5-Jahres-Prävalenz des Harnblasenkarzinoms (Code C67) [34] und der Inzidenz der Karzinome der ableitenden Harnwege (Codes C65 bis C68) [35]. Der pU gibt hierzu an, dass ausgehend von dieser retrospektiven Betrachtung prospektiv keine bedeutsamen Änderungen der Inzidenz erwartet wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Enfortumab Vedotin ^b	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom,	1100–1898	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ unterschätzende Faktoren, wie insbesondere die Ermittlung der Anteilswerte der UICC-Stadien unter Einbezug von Fällen mit unbekanntem Stadium in der Obergrenze als auch ▪ überschätzende Faktoren, wie zumindest für die Untergrenze die implizite Annahme des pU, dass alle Patientinnen und Patienten für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind.
	für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist (Fragestellung 1)	-	Der pU weist keine Patientenzahlen separat für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 aus.
	für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 2) ^c	-	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Enfortumab Vedotin wird in Kombination mit Pembrolizumab angewendet [1,2].</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union for International Cancer Control</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1):
 - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2):
 - Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin nach Maßgabe der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie gefolgt von Avelumab als Erhaltungstherapie (Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind)

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab entsprechen den Fachinformationen [1,2]. Demnach wird Enfortumab Vedotin 2-mal und Pembrolizumab (200 mg) 1-mal pro 21-tägigen Zyklus verabreicht. Den Fachinformationen [1,2] ist allerdings auch zu entnehmen, dass Pembrolizumab alternativ 1-mal pro 48-tägigen Zyklus mit einer Dosis von je 400 mg pro Behandlungstag verabreicht werden kann. Dieser Behandlungsmodus bleibt vom pU unberücksichtigt. Die Behandlung mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab soll laut Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [1,2]. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU nimmt sowohl für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin, als auch für die Erhaltungstherapie mit Avelumab als Behandlungsdauer jeweils rechnerisch 1 Jahr an. Unter dieser Annahme sind die Angaben des pU zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien grundsätzlich auf Basis der Fachinformationen bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [36-39] nachvollziehbar. Dabei ist auf folgendes hinzuweisen: Der pU legt für Avelumab 26 Zyklen zugrunde. Wird die Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich mit 26,1 Tagen eine etwas höhere Behandlungsdauer pro Jahr.

Der Fachinformation von Avelumab [38] lässt sich allerdings eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin im Vergleich zu dem vom pU veranschlagten Behandlungsjahr entnehmen. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Avelumab (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom eingeschlossen deren Erkrankung unter 4 bis 6 Zyklen einer platinbasierten Erstlinien-Induktionstherapie nicht fortgeschritten war.

Zudem lässt sich der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin entnehmen, dass die entsprechende Behandlung bis zum Erreichen einer kompletten Remission durchgeführt werden sollte. Danach sollten noch 2 Zyklen verabreicht und die Behandlung dann unterbrochen werden. In der Regel werden 4 bis 6 Zyklen verabreicht [39]. Basierend auf diesen Angaben würde sich für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin eine kürzere Behandlungsdauer von jeweils 4 bis 6 Behandlungszyklen ergeben, sodass sich hieraus auch folglich für die anschließende Erhaltungstherapie mit Avelumab im 1. Behandlungsjahr eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen ergibt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Enfortumab Vedotin, Pembrolizumab, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und Avelumab entsprechen den Fachinformationen [1,2,36-38]. Die Angaben zum Verbrauch von Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin entnimmt der pU aus der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [39].

Der Verbrauch von Enfortumab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU gibt an, für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [40] zugrunde zu legen (77,7 kg). Allerdings lässt sich seiner Tabelle zum Jahresverbrauch pro Patientin bzw. pro Patient in Modul 3 A abweichend eine Berechnung basierend auf 77 kg entnehmen. Bei Berechnung des Verbrauchs basierend auf einem Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich ein geringfügig höherer Verbrauch pro Behandlungstag. Allerdings hat dies keinen Einfluss auf die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen.

Der Verbrauch von Gemcitabin und Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [36,37]. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [40] zugrunde und bestimmt hieraus eine KOF von 1,9 m². Unter Berücksichtigung einer Rundung auf die 2. Nachkommastelle ergibt sich eine geringfügige höhere KOF von 1,91 m², welche allerdings wie im vorherigen Abschnitt adressiert, zu keiner Änderung der Anzahl an benötigten Durchstechflaschen führt.

Für Gemcitabin setzt der pU eine Dosis von je 1000 mg/m² KOF pro Behandlungstag an [39]. Für die Dosierung von Carboplatin legt er die Calvert-Formel von $4,5 \times (\text{Glomeruläre Filtrationsrate[GFR]} + 25)$ aus der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA [39] zugrunde. Um hieraus den Verbrauch zu bestimmen, nimmt der pU zudem eine durchschnittliche GFR von 60 ml/min an und berechnet so eine Dosis pro Gabe von 382,5 mg.

Analog zum vorherigen (Abschnitt II 2.1) kann der vom pU ermittelte Jahresverbrauch für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin (und folglich für die anschließende Erhaltungstherapie mit Avelumab im 1. Behandlungsjahr) niedriger liegen, sofern eine geringe Anzahl an Behandlungszyklen zugrunde gelegt wird.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024 wieder.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Hersteller der vom pU veranschlagten Präparate für die Kombinationstherapie von Gemcitabin und Carboplatin nicht in dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie unter den pharmazeutischen Unternehmen aufgeführt sind, die einem bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Arzneimittel im Rahmen dieser Off-Label Indikation zugestimmt haben [39]. Bei Berücksichtigung von Herstellern, welche eine entsprechende Erklärung abgegeben haben, ergeben sich sowohl für Carboplatin als auch für Gemcitabin höhere Arzneimittelkosten. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass es für Gemcitabin wirtschaftlichere Optionen gibt, bei denen eine entsprechende Erklärung abgegeben wurde, wenn pro Behandlungstag 1 Durchstechflasche zu je 2000 mg statt 2 Durchstechflaschen zu je 1000 mg zugrunde gelegt wird.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe bis auf Cisplatin Infusionskosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) über die Ziffern 02100 und 02101 an und legt für Cisplatin die EBM-Ziffer 01512 (ambulante Betreuung) zugrunde [41]. Hierbei ist insgesamt zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung betrachtet werden muss und die verschiedenen EBM-Ziffern nicht nebeneinander berechnungsfähig sind, wodurch abweichende Infusionskosten entstehen.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten im Rahmen der Begleitmedikation gemäß Fachinformation [36] für die Hydrierung (0,9 %ige Natriumchloridlösung) und für die forcierte Diurese mit Mannitol. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, wobei für Natriumchlorid wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen.

Laut Fachinformation von Avelumab [38] ist vor den ersten 4 Infusionen eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Der pU berücksichtigt diese Kosten nicht.

Zudem können für Enfortumab Vedotin gemäß Fachinformation sowie für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin gemäß Arzneimittel-Richtlinie des G-BA unterschiedliche Kosten für die Überwachung verschiedener (Blut-)Parameter angesetzt werden, welche der pU nicht veranschlagt [1,37,39].

Der pU berücksichtigt für alle Wirkstoffe Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. von Zytostatika gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen von Zytostatika setzt der pU Kosten in Höhe von 81,00 € je Zubereitung (Enfortumab Vedotin, Cisplatin, Gemcitabin, Carboplatin) und für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern Kosten in Höhe von 71,00 € (Pembrolizumab, Avelumab) an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [42,43].

Wird sowohl für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin als auch für Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) eine geringere Anzahl an Behandlungen veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.1), so fallen entsprechend niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Hilfstaxe an.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 191 822,47 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für Enfortumab Vedotin in Kombination Pembrolizumab (bei 3-wöchentlicher Anwendung) plausibel. Es fallen für Enfortumab Vedotin (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die angesetzten Kosten für die Infusionstherapie von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die Arzneimittelkosten von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie die Arzneimittelkosten von Avelumab als Erhaltungstherapie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet liegen die Kosten für Avelumab etwas höher. Es ist darauf hinzuweisen, dass unter Berücksichtigung einer kürzeren Behandlungsdauer (siehe

Abschnitt II 2.1) geringere Arzneimittelkosten für Cisplatin, Gemcitabin und Avelumab (im 1. Behandlungsjahr) entstehen.

Für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin sind die Arzneimittelkosten bei der vom pU zugrunde gelegten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) unterschätzt, da der pU Präparate von Herstellern ansetzt, die einem bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Arzneimittel im Rahmen der Off-Label Indikation nicht zugestimmt haben [39]. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Avelumab als Erhaltungstherapie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet liegen die Kosten für Avelumab etwas höher.

Allerdings ergeben sich auf Basis einer kürzeren Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) insgesamt geringere Kosten für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und folglich auch für Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr).

Es fallen für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – bis auf Cisplatin – (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die angesetzten Kosten für die Infusionstherapie von den Angaben des pU abweichen. Zudem stehen für Natriumchlorid im Rahmen der Hydrierung für Cisplatin wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Analog zu den Arzneimittelkosten können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und auch für die Erhaltungstherapie von Avelumab (im 1. Behandlungsjahr) niedriger liegen, wenn eine verkürzte Behandlungsdauer zugrunde gelegt wird.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab ^b	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom	187 350,67	417,60	4054,20	191 822,47	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen für Enfortumab Vedotin (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die angesetzten Kosten für die Infusionstherapie von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin + Gemcitabin Avelumab (Erhaltungstherapie ^c)	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet ist	8588,32	2612,22– 2695,55	4212,00	15 324,27– 15 407,60	Die Arzneimittelkosten für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie die Arzneimittelkosten für Avelumab sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet liegen die Kosten für Avelumab etwas höher. Es fallen für Gemcitabin und Avelumab (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die angesetzten Kosten für die Infusionstherapie von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Es ist darauf hinzuweisen, dass unter Berücksichtigung einer kürzeren Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Jahrestherapiekosten sowohl für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als auch für Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) entstehen.
		81 871,92	511,94	1846,00	84 229,86	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Carboplatin + Gemcitabin ^d	Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist ^e	9523,54	417,60	4228,20	14 169,34	Für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin sind die Arzneimittelkosten bei der vom pU zugrunde gelegten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) unterschätzt, da der pU Präparate von Herstellern ansetzt, die einem bestimmungsgemäßen Gebrauch ihrer Arzneimittel im Rahmen der Off-Label Indikation nicht zugestimmt haben [39]. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Avelumab als Erhaltungstherapie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet liegen die Kosten etwas höher. Es fallen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die angesetzten Kosten für die Infusionstherapie von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Es ist darauf hinzuweisen, dass auf Basis einer kürzeren Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen gemäß der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA (siehe Abschnitt II 2.1) geringere Jahrestherapiekosten sowohl für Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin als auch für Avelumab (für das 1. Behandlungsjahr) entstehen.
Avelumab (Erhaltungstherapie ^e)		81 871,92	511,94	1846,00	84 229,86	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. bei 3-wöchentlicher Anwendung von Pembrolizumab c. Erhaltungstherapie mit Avelumab nur für Patientinnen und Patienten, die progressionsfrei sind. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, die im Anschluss an die Platin-basierte Chemotherapie nicht progressionsfrei sind, nicht im Rahmen einer Erstlinienbehandlung weiterbehandelt werden. d. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. e. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund verschiedener Determinanten, wie beispielsweise Patientenpräferenzen, keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Enfortumab Vedotin möglich sei. Er verzichtet daher auf eine quantitative Einschätzung des Versorgungsanteils, da dieser aufgrund der sich stetig verändernden Versorgungslandschaft nicht valide geschätzt werden könne.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Astellas Pharma Europe. Padcev 20 mg / 30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Merck Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. ZfKD. Datenbankabfrage: Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Geschlecht, Alter und Diagnose, Fallzahlen für das Jahr 2019 in Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
4. Bremer Krebsregister. Histologische Häufigkeitsverteilung (ohne DCO-Fälle) in Bremen 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 13.09.2024]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/diagnoses/tumordata/histology-groups>.
5. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017 [online]. 2021 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/?tmstv=1723568252>.
6. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebs in Nordrhein-Westfalen - Datenbericht 2019; Stand: August [online]. 2022 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/LKR-NRW_Datenbericht_2019.pdf.
7. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017-2018 [online]. 2020 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/wp-content/uploads/2022/08/KB2020-EKN-KKN-KLast-Gesamt.pdf>.
8. Hessisches Krebsregister. Krebs in Hessen 2023 - Inzidenz, Mortalität, Therapie und Verlauf 2020 [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://hessisches-krebsregister.de/datenauswertung/berichte-und-veroeffentlichungen/>.

9. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2023 des Bayerischen Krebsregisters - Krebs in Bayern in den Jahren 2015 bis 2019 [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: [https://www.bestellen.bayern.de/application/eshop_app000001?SID=994617601&ACTIONxSESSxSHOWPIC\(BILDxKEY:%27Igl_ges_00114%27,BILDxCLASS:%27Artikel%27,BILDxTYPE:%27PDF%27\)](https://www.bestellen.bayern.de/application/eshop_app000001?SID=994617601&ACTIONxSESSxSHOWPIC(BILDxKEY:%27Igl_ges_00114%27,BILDxCLASS:%27Artikel%27,BILDxTYPE:%27PDF%27)).
10. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen-Harnblasenkarzinom (C67) [online]. 2022 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://krebsregister.saarland.de/wp-content/uploads/daten_auswertungen_veroeffentlichungen/ergebnisse_auswertungen/2022-09-30/2022_09_08_C67_epidemiologischer_bericht_klinische_kennzahlen_krebsregister_saarland.xlsx.
11. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2022/2023 [online]. 2022 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2023/KRB2022_Webversion_01.pdf.
12. Klinische Krebsregister Sachsen-Anhalt. 2021 Jahresbericht - Diagnosejahre 2020-2021 [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2024]. URL: https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Langbericht_09_08_2024.pdf.
13. Klinische Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2012 – 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/2023-11-27_Bericht_druck.pdf.
14. Klinisches Krebsregister Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019 - Berichtsjahre 2009-2018 [online]. 2020 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://kkrbb.de/wp-content/uploads/2022/02/KKRBB_Jahresbericht-2019.pdf.
15. Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2023 des Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern Diagnosejahre 2019-2021 [online]. 2023 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www.kkr-mv.de/home/forschung-und-datennutzung/jahresberichte/>.
16. Visser O, Adolfsson J, Rossi S et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. Eur J Cancer 2012; 48(4): 456-464. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.031>.
17. Busby JE, Brown GA, Tamboli P et al. Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. Urology 2006; 67(3): 518-523. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.09.010>.

18. Swartz MA, Porter MP, Lin DW et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006; 68(6): 1164-1168.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.08.1057>.
19. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
20. Klinische Krebsregister Sachsen-Anhalt. 2021 Jahresbericht - Diagnosejahr 2019 [online]. 2022 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: https://www.kkr-lsa.de/fileadmin/user_upload/krebsregister/pagecontent/Datenauswertung/Langbericht_09_08_2024.pdf.
21. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466-465.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>.
22. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006; 176(2): 486-492. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.038>.
23. i Omedico. CARAT-Registerplattform: Kohorte UBC - Platin-Eignung für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom in Deutschland, für Astellas Pharma GmbH. 2024.
24. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://d56bochluxgnz.cloudfront.net/documents/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021.pdf>.
25. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2023. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2024 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
26. Destatis. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2023) [online]. 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1719816764173&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.

27. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Fallzahlen zur Inzidenz für das Jahr 2022 zu den Diagnose Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 06.11.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
28. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 Y [online]. 2024 [Zugriff: 11.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7761/2024_06_19_Modul3Y_Nivolumab.pdf.
29. Mason J, Hasnain Z, Miranda G et al. Prediction of Metastatic Patterns in Bladder Cancer: Spatiotemporal Progression and Development of a Novel, Web-based Platform for Clinical Utility. Eur Urol Open Sci 2021; 32: 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.07.006>.
30. Richters A, Boormans SL, van der Heijden MS et al. Overall Survival of Patients Receiving Cisplatin or Carboplatin for Primary Metastatic Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Dutch Nationwide Cohort Study. Eur Urol Focus 2021; 8(4): 995-1002. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.08.009>.
31. Bilen M, Robinson SB, Schroeder A et al. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving First-Line Systemic Treatment (the IMPACT UC I Study). Oncologist 2023; 28(9): 790-798. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad174>.
32. AWMF. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 2.0 [online]. 2020 [Zugriff: 06.08.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/Version_2.0/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.
33. EAU. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 06.08.2024]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>.
34. ZfKD. Datenbankabfrage: Harnblase (C67). 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz nach Geschlecht und Altersgruppen, Fallzahlen für die Jahre 2004-2019 in Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
35. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten: Nierenbecken (C65), Harnleiter (C66), Harnblase (C67), sonstg./n.n.bez. Harnorgane (C68). Inzidenz nach Diagnose, Fallzahlen für die Jahre 1999-2019 in Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

36. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 13.09.2024]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.
37. AqVida. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 12.08.2024]. URL: <https://is.gd/QSSpSA>.
38. Merck Europe. Fachinformation für Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 06.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021697>.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-916/AM-RL-VI-Off-label-2024-08-10.pdf>.
40. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
41. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 09.08.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf.
42. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/anzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.