

Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin)

Addendum zum Projekt A24-99
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-23

Version: 1.0

Stand: 14.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1956

DOI: 10.60584/A25-23

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin)
– Addendum zum Projekt A24-99

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.02.2025

Interne Projektnummer

A25-23

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-23>

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. Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin); Addendum zum Projekt A24-99 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-23>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Urologische Tumoren, Karzinom – Übergangszell-, Nutzenbewertung, NCT04223856

Keywords

Pembrolizumab, Urologic Neoplasms, Carcinoma – Transitional Cell, Benefit Assessment, NCT04223856

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Anna-Katharina Barnert
- Katharina Hirsch
- Katrin Nink
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiv
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte).....	4
2.1.1 Behandlung im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39	4
2.1.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation	6
2.1.3 Relevanz der chinesischen Kohorte.....	10
2.1.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	11
2.2 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	13
2.2.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)	13
2.2.1.1 Patientencharakteristika.....	13
2.2.1.2 Angaben zum Studienverlauf.....	14
2.2.1.3 Folgetherapien	16
2.2.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene).....	18
2.2.1.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	19
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	19
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	26
2.2.2.3 Ergebnisse	29
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	38
2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	49
2.3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)	51
2.3.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)	51
2.3.1.1 Patientencharakteristika.....	52

2.3.1.2	Angaben zum Studienverlauf.....	52
2.3.1.3	Folgetherapien	54
2.3.1.4	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene).....	56
2.3.1.5	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	56
2.3.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	57
2.3.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	57
2.3.2.2	Verzerrungspotenzial.....	58
2.3.2.3	Ergebnisse	60
2.3.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	70
2.3.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	75
2.3.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	75
2.3.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	83
2.4	Zusammenfassung.....	86
3	Literatur	88
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven	91
A.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	91
A.1.1	Mortalität	91
A.1.2	Morbidität.....	95
A.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	105
A.1.4	Nebenwirkungen	109
A.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist.....	130
A.2.1	Mortalität	130
A.2.2	Morbidität.....	134
A.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	150
A.2.4	Nebenwirkungen	157
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	173
B.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	173
B.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)	180

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zu Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39 gemäß Angabe des pU.....	7
Tabelle 2: Angaben zur Dauer der Zeit zwischen Ende der platinbasierten Chemotherapie und Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39	9
Tabelle 3: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin.....	12
Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	15
Tabelle 5: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	17
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin.....	19
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	21
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	27
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	30
Tabelle 10: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	40
Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	43
Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	50
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	53
Tabelle 14: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	55

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	57
Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	59
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	61
Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	71
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	77
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	84
Tabelle 21: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	87
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	173
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	177
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	178
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)....	179
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	180
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	184
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	185
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	186

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).....	91
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).....	92
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).....	93
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).....	94
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).....	95
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).....	96
Abbildung 7: 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)	97
Abbildung 8: 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).....	98
Abbildung 9: 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).....	99
Abbildung 10: 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)	100
Abbildung 11: 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)	101
Abbildung 12: 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).....	102
Abbildung 13: 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).....	103

Abbildung 14: 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)	104
Abbildung 15: 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	105
Abbildung 16: 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	106
Abbildung 17: 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	107
Abbildung 18: 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	108
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	109
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	110
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	111
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	112
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	113
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	114
Abbildung 25: 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.....	115
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	116
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	117
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	118
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	119

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) .	120
Abbildung 31: 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).....	121
Abbildung 32: 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.....	122
Abbildung 33: 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.....	123
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) .	124
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	125
Abbildung 36: 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)	126
Abbildung 37: 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)	127
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	128
Abbildung 39: 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)	129
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)...	130
Abbildung 41: 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)	131
Abbildung 42: 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)	132
Abbildung 43: 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)	133
Abbildung 44: 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)	134

Abbildung 45: 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	135
Abbildung 46: 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	136
Abbildung 47: 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)	137
Abbildung 48: 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.....	138
Abbildung 49: 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	139
Abbildung 50: 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).....	140
Abbildung 51: 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)	141
Abbildung 52: 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)	142
Abbildung 53: 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).....	143
Abbildung 54: 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).....	144
Abbildung 55: 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)	145
Abbildung 56: 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.....	146
Abbildung 57: 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	147

Abbildung 58: 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)	148
Abbildung 59: 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)	149
Abbildung 60: 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)	150
Abbildung 61: 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	151
Abbildung 62: 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	152
Abbildung 63: 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	153
Abbildung 64: 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	154
Abbildung 65: 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), Subgruppe: Frauen	155
Abbildung 66: 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), Subgruppe: Männer	156
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	157
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	158
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)...	159
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)...	160
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	161
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)...	162

Abbildung 73: 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	163
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	164
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)...	165
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen	166
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer.....	167
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	168
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	169
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	170
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	171
Abbildung 82: 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).....	172

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
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
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
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

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.02.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-99 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen [2] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3], darunter die Bewertung der Ergebnisse zum 1. und 2. Datenschnitt inklusive zusätzlicher Analysen wie Sensitivitäts- und Matching-Analysen sowie die vom pU im Rahmen des im Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu Nebenwirkungen, Angaben zu Anteilen an Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Avelumab-Erhaltungstherapie sowie Informationen zur Zeit zwischen der letzten Dosis der platinbasierten Chemotherapie und dem Beginn der Avelumab-Erhaltungstherapie.

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

2 Bewertung

Die Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Rahmen der Dossierbewertung A24-99 [1] umfassten die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet (Fragestellung 1) bzw. nicht geeignet (Fragestellung 2) ist oder für die eine cisplatin- und carboplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist (Fragestellung 3).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier [3] für Fragestellungen 1 und 2 Ergebnisse der RCT EV-302 / KN-A39 vorgelegt, die den Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin (Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin) gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom untersucht, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt. Für Fragestellung 3 lagen keine Daten vor.

In Modul 4 A seines Dossiers hat der pU Ergebnisse des 1. Datenschnitts der RCT EV-302 / KN-A39 vom 08.08.2023 dargestellt und für seine Bewertung herangezogen. Ein 2. Datenschnitt, der ursprünglich präspezifiziert war, wurde von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert [4] und durchgeführt [1]. Gemäß pU lagen die Ergebnisse des 2. Datenschnitt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor.

Davon unabhängig wurden die vorgelegten Daten des 1. Datenschnitts der RCT EV-302 / KN-A39 in der Dossierbewertung A24-99 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis der Angaben im Dossier des pU unklar blieb, ob die in der Studie eingesetzte Behandlung eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (einschließlich Erhaltungstherapie mit Avelumab) für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils relevanten Teilpopulationen der Studie EV-302 / KN-A39 abbildet. Vielmehr ließ sich aus den im Dossier vorliegenden Informationen ableiten, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese angezeigt gewesen wäre.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der RCT EV-302 / KN-A39 vorgelegt, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach seiner Einschätzung infrage kam und bei denen sie entweder umgesetzt oder nicht umgesetzt wurde. Anhand dieser Angaben kann die Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab und somit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Addendum beurteilt werden. Zudem hat der pU weitere Auswertungen der RCT EV-302 / KN-A39 sowohl zum 1. Datenschnitt vom 08.08.2023 als auch zum 2. Datenschnitt

vorgelegt, der am 08.08.2024 (d. h. 1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt) durchgeführt wurde. Diese werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

Ergebnisse zum 2. Datenschnitt inhaltlich unvollständig

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen der RCT EV-302 / KN-A39 zum 2. Datenschnitt vom 08.08.2024 vorgelegt [2]. Diese umfassen unter anderem Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu den Endpunkten der Nebenwirkungen. Zu den Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Auswertungen über den Studienverlauf vor. Weitere Operationalisierungen zu diesen Endpunkten liegen für den 2. Datenschnitt nicht vor. Darüber hinaus legt der pU zusätzliche Sensitivitätsanalysen vor:

- Zum Gesamtüberleben wurden Sensitivitätsanalysen analog zu den in Dossierbewertung A24-98 [5] beschriebenen Sensitivitätsanalysen 1 und 3 vorgelegt, jedoch nicht analog zu Sensitivitätsanalyse 2 (Maximalannahme) für Datenschnitt 2. Zudem wurden weitere Sensitivitätsanalysen mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Schätzung und mittels multipler Imputation vorgelegt.
- Zu den Nebenwirkungen wurden Sensitivitätsanalysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs) und schweren UEs vorgelegt, in deren Rahmen Patientinnen und Patienten, für die gemäß pU eine Avelumab-Therapie geeignet war und bei denen noch kein entsprechendes Ereignis aufgetreten war, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert und somit als bis zum Datenschnitt ereignisfrei imputiert.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum 2. Datenschnitt sind inhaltlich unvollständig, da Responderanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten sowie Subgruppenanalysen fehlen. Darüber hinaus sind die Auswertungen nicht strukturiert aufbereitet. Es fehlen des Weiteren erforderliche Angaben zur Methodik, beispielsweise zu den Sensitivitätsanalysen mittels Inverse Probability of Treatment Weighting und Multipler Imputation. Daher werden die Auswertungen zum 2. Datenschnitt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnisse des 1. Datenschnitts werden zur Bewertung herangezogen

Auf Grundlage der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch den pU nachgereichten Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der RCT EV-302 / KN-A39, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und bei denen sie entweder umgesetzt oder nicht umgesetzt wurde, kann die Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab und somit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Addendum beurteilt werden. Die Ergebnisse der Studie lassen sich anhand dieser Angaben für die Fragestellungen 1 und 2 der Dossierbewertung interpretieren (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1.2). Da die Ergebnisse

zum 2. Datenschnitt wie oben beschrieben inhaltlich unvollständig sind, werden die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für Fragestellung 3 der Dossierbewertung (Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatin- und carboplatin-basierte Therapie nicht geeignet ist) ist die RCT EV-302 / KN-A39 wie in der Dossierbewertung A24-99 beschrieben nicht relevant und der pU legt für diese Fragestellung im Rahmen der Stellungnahmen keine weiteren Daten vor. Daher ist diese Fragestellung nicht Gegenstand des vorliegenden Addendums.

2.1 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie EV-302 / KN-A39 einschließlich Angaben zu Studiendesign, Intervention und Studienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A24-99. Im Folgenden werden daher nur Aspekte beschrieben, für die sich im vorliegenden Addendum relevante Änderungen gegenüber der Dossierbewertung A24-99 ergeben. Da die eingeschlossene Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung relevant ist, werden zunächst fragestellungsübergreifende Aspekte übergeordnet beschrieben. Fragestellungsspezifische Aspekte sind für Fragestellung 1 in Abschnitt 2.2 und für Fragestellung 2 in Abschnitt 2.3 beschrieben.

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

Behandlung mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Wie in der Dossierbewertung A24-99 beschrieben, entsprach die Anwendung von Carboplatin + Gemcitabin 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 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 [6]. 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 [6].

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.

In seiner Stellungnahme führt der pU hierzu aus, dass das in der Studie EV-302 / KN-A39 eingesetzte Dosierungsschema von Cisplatin + Gemcitabin sowohl in Bezug auf die Zykluslänge als auch hinsichtlich der Zyklenzahl den Therapiestandards in der klinischen Praxis entspreche. Hierzu verweist er unter anderem auf die Anhörung zur Nutzenbewertung von Nivolumab im Anwendungsgebiet Urothelkarzinom [7].

In der Gesamtschau der verfügbaren Informationen aus öffentlich verfügbaren Quellen [8] sowie der Diskussion in den mündlichen Anhörungen zur Nutzenbewertung von Nivolumab (A24-70) [7] und zu der vorliegenden Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (A24-98 und A24-99) [9] wird davon ausgegangen, dass sich durch diese Abweichung in der vorliegenden Situation keine zusätzliche Unsicherheit ergibt.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Abweichungen von der Fachinformation in Bezug auf die Therapie mit Cisplatin + Gemcitabin in der Studie EV-302 / KN-A39 nicht zur Einschränkung der Aussagesicherheit in Fragestellung 1 beitragen.

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 [6,10]. 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 [11]; die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt im Anwendungsgebiet 4 bis 6 Zyklen platinbasierter Chemotherapie [12]. 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 cisplatinbasierte 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 nicht davon ausgegangen wird, dass dies eine relevante Abweichung von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

2.1.2 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 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nur 34,7 % (Fragestellung 1) bzw. 25,2 % (Fragestellung 2) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der jeweiligen relevanten Teilpopulation eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten (siehe Tabelle 1). Insgesamt stellt dies zunächst keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

Der pU macht allerdings analog zur Dossierbewertung A24-98 [5] 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 1 dargestellt und wurden durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 1: Angaben zu Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39 gemäß Angabe des pU

Studie Charakteristikum Kategorie	Cisplatin + Gemcitabin N = 242 ^a	Carboplatin + Gemcitabin N = 202 ^b
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und Avelumab erhalten ^c , n (%)	84 (34,7 ^d)	51 (25,2 ^d)
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU nicht möglich, n (%)	83 (34,3 ^d)	98 (48,5 ^d)
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 ^e	48 (19,8 ^d)	29 (14,4 ^d)
Avelumab nicht erhalten und verstorben	21 (8,7 ^d)	19 (9,4 ^d)
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. Chemotherapie abgeschlossen und zum Zeitpunkt des Datenschnitts 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 im Rahmen seiner Stellungnahme, dass die im Dossier vorgelegten Daten der Studie EV-302 / KN-A39 dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin geeignet seien. Dafür führt er unter anderem an, dass der Einsatz von Avelumab als Folgetherapie ab Zulassung erlaubt gewesen sei und dass zusätzlich am 11.11.2021 das Studienprotokoll mit Amendment 4 angepasst worden sei und im Vergleichsarm den Einsatz von Avelumab als Erhaltungstherapie nach prüfärztlichem Ermessen sowie bei lokaler Verfügbarkeit definierte.

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 RCT EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung zu beurteilen. Es ergeben sich jedoch zu der Aufteilung mehrere Punkte, die einer Kommentierung bedürfen.

Fehlende Informationen zum Einsatz von Avelumab

Avelumab war nicht Teil der Studienmedikation der RCT EV-302 / KN-A39, 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 [13] wurde mit Amendment 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.

Der pU gibt hierzu in seiner Stellungnahme an, dass für Avelumab in der vorliegenden Indikation lediglich das in der Zulassungsstudie verwendete Dosisregime etabliert sei, auf dem auch die Vorgaben der deutschen Fachinformation beruhen. Somit sei auch für die Zeit vor dem 30.11.2022 nicht zu erwarten, dass es bezüglich der Dosierung von Avelumab zu relevanten Abweichungen von der Fachinformation kam [2].

Die initiale Zulassung von Avelumab erfolgte jedoch in einer anderen Indikation und für ein Dosierungsschema von 10 mg/kg alle 2 Wochen [14]. Dieses Schema weicht von der Vorgabe der in Deutschland geltenden Fachinformation ab, die indikationsübergreifend eine Dosis von 800 mg alle 2 Wochen vorsieht [15], entspricht jedoch den indikationsübergreifenden Vorgaben der lokalen Fachinformation mehrerer Länder, in denen die RCT EV-302 / KN-A39 durchgeführt wurde, darunter Schweiz und Kanada [16,17].

Insgesamt bleibt unklar, inwiefern die Vorgaben der in Deutschland geltenden Fachinformation für Avelumab eingehalten wurden, da der pU weiterhin keine entsprechenden konkreten Angaben, beispielsweise zur eingesetzten Dosierung, vorlegt.

Dauer der Zeit zwischen platinbasierter Chemotherapie und Erhaltungstherapie

Die Fachinformation enthält keine Vorgabe zu einem Zeitfenster oder Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie, zu dem eine Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen werden soll. Daher ist gemäß Fachinformation auch ein Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Progressionsfreiheit unmittelbar nach Abschluss der platinbasierten

Chemotherapie möglich [15]. Das Zeitfenster in der Avelumab-Zulassungsstudie JAVELIN Bladder 100 [18]] war als 4 bis 10 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie definiert.

Im Dossier des pU lagen 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, blieb daher unklar, ob ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Angaben zur Dauer der Zeit zwischen Ende der platinbasierten Chemotherapie und Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab bei allen entsprechenden Patientinnen und Patienten vorgelegt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Angaben zur Dauer der Zeit zwischen Ende der platinbasierten Chemotherapie und Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39

Studie (Datenschnitt) Dauer Studienphase Kategorie	Cisplatin + Gemcitabin N = 242	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und Avelumab erhalten, n (%)	84 (34,7 ^a)	51 (25,2 ^a)
Zeit zwischen Chemotherapie und Avelumab-Erhaltungstherapie ^b [Wochen]		
Median [Q1; Q3]	6,1 [4,9; 8,0]	5,1 [4,6; 8,0]
Spanne [min; max]	[2,0; 38,1]	[2,0; 22,0]
Mittelwert (SD)	7,2 (4,6)	6,4 (3,6)
a. eigene Berechnung b. Die Zeit zwischen Chemo- und Erhaltungstherapie ist definiert als Zeit zwischen der letzten Dosis der Chemotherapie und Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab. N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Dauer der Zeit zwischen Ende der platinbasierten Chemotherapie und Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab lag in beiden für die Fragestellungen der Dossierbewertung relevanten Teilpopulationen innerhalb des Zeitfensters der RCT JAVELIN Bladder 100. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass die Dauer der Zeit zwischen Ende der platinbasierten Chemotherapie und Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten angemessen war, sodass sich hieraus keine zusätzliche Unsicherheit ergibt.

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 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für den 1. Datenschnitt 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 wurden analog zu den in der Dossierbewertung A24-98 [5] beschriebenen 3 Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sie sind in Abschnitt 2.2.2.1 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 1; 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 im Rahmen des vorliegenden Addendums für die Fragestellungen 1 und 2 der Nutzenbewertung interpretiert werden. Die Konsequenzen, die sich aus der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben, werden auf Endpunktebene geprüft und in Abschnitt 2.2.2.1 beschrieben.

Die Aussagekraft der Studie ist insbesondere aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab jedoch eingeschränkt. Insgesamt können auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.1.3 Relevanz der chinesischen Kohorte

Die in den Unterlagen 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 1. 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. In den Unterlagen 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 [19], wird davon ausgegangen, dass Auswertungen der chinesischen Kohorte zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch ausstanden. Daher bleibt die Nichtberücksichtigung der chinesischen Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen.

2.1.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 3 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 3: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 ^b	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. Dieses Zensierungsschema war für die gemäß Studienplanung präspezifizierten Responderanalysen zu BPI-SF Item 3 prädefiniert und wurde gleichermaßen auf die post hoc für das Dossier durchgeführten Responderanalysen angewandt. Der pU macht hierzu keine Angaben.</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. Diese Zensierungsregel war für die gemäß Studienplanung präspezifizierten Responderanalysen zu Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) Item 3 prädefiniert und wurde gleichermaßen auf die post hoc für das Dossier durchgeführten Responderanalysen angewandt. Unabhängig von der geplanten Beobachtungsdauer sind die tatsächlichen Beobachtungszeiten für diese Endpunkte verkürzt (siehe Angaben zum Studienverlauf in Abschnitt 2.2.1.2).

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.

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

2.2.1 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 2.1 sowie Dossierbewertung A24-99.

2.2.1.1 Patientencharakteristika

Die Tabelle zur Darstellung der Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation ist der Dossierbewertung A24-99 zu entnehmen.

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 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (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 pU macht für die jeweiligen Teilpopulationen weder Angaben zum primären Krankheitsursprung noch legt er detailliertere Informationen zur Metastasierung der Erkrankung vor. Für die Gesamtpopulation der Studie lag der Krankheitsursprung bei 67 % vs.

74 % der Patientinnen und Patienten in der Harnblase. Viszerale Metastasen lagen in der Gesamtpopulation zu Studienbeginn in beiden Armen bei 72 % der Patientinnen und Patienten vor, darunter Lebermetastasen bei etwa 23 %.

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in der relevanten Teilpopulation eine Krankheitsprogression (36 % vs. 13 %) oder ein unerwünschtes Ereignis (21 % vs. 12 %). Hierbei ist anzumerken, dass sich diese Angaben für den Vergleichsarm nur auf die Studienmedikation und somit die Chemotherapie mit Cisplatin + 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 (in allen Fällen aufgrund Rücknahme der Einverständniserklärung) kam es in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt, bei 3 % vs. 4 % der Patientinnen und Patienten.

2.2.1.2 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 4 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation.

Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)^a		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	9,6 [k. A.]	4,1 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	14,4 [k. A.]	12,2 [k. A.]
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	10,7 [k. A.]	6,6 [k. A.]
Nebenwirkungen		
UEs / schwere UEs		
Median [Q1; Q3]	9,5 [k. A.]	4,7 [k. A.]
SUEs		
Median [Q1; Q3]	10,7 [k. A.]	4,7 [k. A.]
a. keine Angaben zur verwendeten Methodik zur Berechnung von Behandlungsdauer und Beobachtungszeiten 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; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation ist im Interventionsarm mit 9,6 Monaten 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 2.1.4 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. In der vorliegenden Datensituation wird nicht davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse in relevantem Umfang beeinflusst; zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.2.1 des vorliegenden Addendums.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm um bis zu 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 2.2.2.1).

2.2.1.3 Folgetherapien

Tabelle 5 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation erhalten haben.

Tabelle 5: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
Studie EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
jegliche Folgetherapie ^a	81 (33,8)	110 (45,5)
systemische Folgetherapie ^a	79 (32,9)	106 (43,8)
nicht palliative Radiotherapie	1 (0,4)	4 (1,7)
keine Folgetherapie ^a erhalten, verstorben	32 (13,3)	51 (21,1)
keine Folgetherapie ^a erhalten, zum Datenschnitt am Leben	127 (52,9)	81 (33,5)
erste systemische Folgetherapie ^a	79 (32,9)	106 (43,8)
platinbasierte Therapie	70 (29,2)	10 (4,1)
PD-1/PD-L1-basierte Therapie	2 (0,8)	66 (27,3)
Avelumab	0 (0)	3 (1,2)
Atezolizumab	0 (0)	19 (7,9)
Pembrolizumab	2 (0,8)	42 (17,4)
sonstige Wirkstoffe	7 (2,9)	30 (12,4)
Enfortumab Vedotin	2 (0,8)	15 (6,2)
Paclitaxel	0 (0)	7 (2,9)
a. Gemäß pU zählt eine Erhaltungstherapie mit Avelumab, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten wurde, oder jede lokale Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht als systemische Folgetherapie.		
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		

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 79 (32,9 %) und im Vergleichsarm 106 (43,8 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 antineoplastische systemische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung. In den Unterlagen des pU liegen jedoch keine Angaben dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine Krankheitsprogression auftrat. Daher kann nicht beurteilt werden, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression eine Folgetherapie erhalten hat, und somit, ob Folgetherapien bei einem hinreichenden Anteil der Patientinnen und Patienten in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 angemessen eingesetzt wurden.

Als Folgetherapie nach Krankheitsprogression unter Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin wird gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen eine platinbasierte Chemotherapie oder bei bestimmten Patientinnen und Patienten Erdafitinib empfohlen [12]; eine platinbasierte Chemotherapie war die überwiegende erste Folgetherapie im Interventionsarm, die 29 % der Patientinnen und Patienten erhielten.

Bei Krankheitsprogression unter platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie wird Atezolizumab oder Pembrolizumab empfohlen [11,12]. Im Vergleichsarm erhielten jeweils 8 % und 17 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation diese Wirkstoffe als erste Programmed Cell Death 1 (PD-1)/Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-basierte systemische Folgetherapie, bei der es sich nicht um eine Erhaltungstherapie handelte; dies entspricht je 18 % und 40 % der Patientinnen und Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben.

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 [12]. Im Vergleichsarm erhielten 6 % der Patientinnen und Patienten Enfortumab Vedotin als erste systemische Folgetherapie; dies entspricht 14 % der Patientinnen und Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben.

Angaben zu Folgetherapien in späteren Behandlungslinien liegen in den Unterlagen des pU nicht vor.

Auf Grundlage der vorliegenden Angaben lässt sich nicht beurteilen, ob Folgetherapien bei einem hinreichenden Anteil der Patientinnen und Patienten in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 angemessen eingesetzt wurden. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 2.2.2.2).

2.2.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 6 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.2.1.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass sich die Ergebnisse der Studie EV-302 / KN-A39 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab Vedotin auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

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

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - periphere Neuropathie (standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung[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 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 1 zur Verfügung stehen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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	nein ^f	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 (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0).
 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), Diarrhö (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) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs).
 f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 des vorliegenden Addendums

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 2.1.2 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 mit seiner Stellungnahme 3 Sensitivitätsanalysen sowie eine sogenannte Matching-Analyse zur Sensitivitätsanalyse 2 vor. In den Sensitivitätsanalysen wurden 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 oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, welches Ereignis früher auftrat. 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 der Studie JAVELIN Bladder 100 ergibt [20]. 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 sogenannte Matching-Analyse vergleicht gemäß pU diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß pU eine Erhaltungstherapie mit Avelumab infrage kam und die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, anhand von Charakteristika zu Studienbeginn mit Patientinnen und Patienten, die Avelumab erhalten haben. In der Stellungnahme des pU fehlen jedoch grundlegende Angaben zur Methodik dieser Analyse, sodass sie für das vorliegende Addendum nicht interpretiert werden können und nicht herangezogen werden.

Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 bis 3 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 dieser 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 9 für Fragestellung 1 bzw. Tabelle 17 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 4 für Fragestellung 1 bzw. Tabelle 13 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 Anhang A). 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) und zur Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) dar. Zudem stellt er Auswertungen zur schmerzbegleiteten Progression dar.

Für die Nutzenbewertung werden die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) herangezogen.

Der Endpunkt schmerzbegleiteten Progression wird hingegen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird nachfolgend erläutert.

Schmerzen oder eine symptomatische Krankheitsprogression sind grundsätzlich patientenrelevant. Die gewählte Operationalisierung des Endpunkts schmerzbegleitete Progression ist allerdings aus mehreren Gründen nicht geeignet, diesen Endpunkt adäquat zu erfassen. Es handelt sich um einen post hoc definierten Endpunkt; der in der vorliegenden Operationalisierung vorausgesetzte Schwellenwert eines Anstiegs des BPI-SF Item 3 um 1 Einheit wird durch den pU jedoch nicht anhand präspezifizierter Kriterien begründet. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [21] ist somit eine Responseschwelle von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite heranzuziehen. Der vom pU angelegte Schwellenwert entspricht jedoch nicht einer Veränderung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Die angewandte Methodik zur Auswahl dieses Kriteriums ist zudem unzureichend beschrieben. Darüber hinaus ist eine zeitliche Nähe zu einem Ereignis kein hinreichender Beleg für einen kausalen Zusammenhang. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt schmerzbegleitete Progression nicht zur Bewertung herangezogen. Ungeachtet dessen sind Schmerzen unabhängig von einer Krankheitsprogression relevant und bereits über andere Endpunkte umfassend abgebildet.

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) 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 den Endpunkt 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 [21] für den Endpunkt stärkster Schmerz herangezogen. Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) war

hingegen keine Responseschwelle prädefiniert, daher wird gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG die Responseschwelle von $\geq 15\%$ 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 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 den Endpunkt 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 Wesentlichen der Behandlungsdauer mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin zuzüglich 30 Tage (siehe Tabelle 3 sowie Tabelle 4 für Fragestellung 1 und Tabelle 13 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, da ein hoher Anteil der Ereignisse bereits in diesem Zeitraum auftritt. Die hier vorliegende besondere Datenkonstellation wird entsprechend in der Abwägung zum Zusatznutzen berücksichtigt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Sensitivitätsanalysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UEs), schwerwiegenden UEs (SUEs) und schweren UEs vorgelegt, in deren Rahmen Patientinnen und Patienten, für die gemäß pU eine Avelumab-Therapie geeignet war und bei denen noch kein entsprechendes Ereignis aufgetreten war, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert und somit als bis zum Datenschnitt ereignisfrei imputiert. Diese Sensitivitätsanalysen beziehen sich allerdings nur auf den 2. Datenschnitt und werden daher für die Bewertung des 1. Datenschnitts im Rahmen des vorliegenden Addendums nicht betrachtet.

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.

Periphere Neuropathie (SMQ, UEs)

Die Erhebung des Endpunkts periphere Neuropathie (SMQ, UEs) war gemäß Studienplanung der RCT EV-302 / KN-A39 präspezifiziert und entsprechende Ergebnisse liegen in den Studienunterlagen für die Gesamtpopulation der Studie vor. In den Unterlagen des pU wurden jedoch keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt für die relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der Nutzenbewertung vorgelegt. Daher liegen für den Endpunkt periphere Neuropathie (SMQ, UEs) keine geeigneten Daten vor.

Abbruch wegen UEs

In Modul 4 A des Dossiers liegen keine Angaben dazu vor, ob der Endpunkt als Abbruch mindestens 1 oder aller Behandlungskomponenten operationalisiert ist. Anhand der Angaben in den Studienunterlagen wird davon ausgegangen, dass er als Abbruch mindestens 1 Behandlungskomponente operationalisiert ist. Diese Operationalisierung ist sachgerecht und der Endpunkt wird dementsprechend zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung 1.

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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	H ^f	H ^{g,h}	– ⁱ	H ^{g,h}	H ^{g,h}	H ^{g,h}	H ^j	H ^j	H ^k	H ^j	H ^j	– ⁱ	H ^{g,j}	H ^j	H ^j	H ^{g,j}
<p>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 (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0). 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), Diarrhö (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) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs). f. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von Folgetherapien g. Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, soweit es sich nicht um schwere oder schwerwiegende UEs handelt. h. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 des vorliegenden Addendums j. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen k. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch</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; 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</p>																	

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, da in den Unterlagen des pU keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression vorliegen und anhand dieser Unterlagen daher nicht hinreichend zu beurteilen ist, ob Folgetherapien angemessen eingesetzt wurden (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.1.3).

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 die Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) und periphere Neuropathie (SMQ, UEs) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.2.1), 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 weisen aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39, wie in den Abschnitten 2.1.1 und 2.1.2 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 2.2.2.1). 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.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin mit Cisplatin + Gemcitabin zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte 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 Anhang A.1 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B.1 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu Endpunkten der Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen mit nicht signifikantem Ergebnis liegen im Dossier des pU nicht vor. Ebenso liegt zu den Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs im Dossier des pU keine Auflistung vor.

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 (%)	
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)					
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; 0,90]; 0,009 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2 ^c)	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	n. e. [18,4; n. b.] 89 (36,8)	0,70 [0,51; 0,97]; 0,030 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3 ^d)	240	31,5 [25,4; n. b.] 69 (28,8)	242	20,4 [17,9; 30,9] 101 (41,7)	0,61 [0,45; 0,82]; 0,001 ^a
Morbidität^e					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f	210	2,0 [1,3; 4,5] 130 (61,9)	189	1,8 [1,1; 3,2] 113 (59,8)	0,93 [0,72; 1,21]; 0,601 ^a
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^g	keine geeigneten Daten vorhanden ^h				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ⁱ					
Fatigue	210	0,4 [0,4; 0,6] 169 (80,5)	189	0,4 [0,4; 0,6] 157 (83,1)	0,80 [0,64; 1,00]; 0,052 ^a
Übelkeit und Erbrechen	210	2,0 [1,1; 4,6] 131 (62,4)	189	0,4 [0,4; 0,8] 142 (75,1)	0,54 [0,42; 0,69]; < 0,001 ^a
Schmerzen	210	0,7 [0,5; 1,3] 147 (70,0)	189	1,1 [0,6; 1,4] 130 (68,8)	0,97 [0,76; 1,23]; 0,801 ^a
Dyspnoe	210	2,4 [1,6; 4,6] 134 (63,8)	189	2,0 [1,7; 3,9] 107 (56,6)	1,00 [0,77; 1,29]; 0,973 ^a
Schlaflosigkeit	210	2,3 [0,9; 4,5] 125 (59,5)	189	2,0 [0,9; 3,8] 113 (59,8)	0,85 [0,65; 1,09]; 0,203 ^a
Appetitverlust	210	0,9 [0,6; 1,7] 141 (67,1)	189	0,6 [0,4; 0,9] 130 (68,8)	0,77 [0,61; 0,98]; 0,037 ^a
Verstopfung	210	2,2 [1,5; 4,5] 125 (59,5)	189	0,7 [0,4; 1,3] 133 (70,4)	0,58 [0,45; 0,74]; < 0,001 ^a
Diarrhö	210	2,0 [1,3; 3,8] 132 (62,9)	189	3,1 [2,0; 10,1] 96 (50,8)	1,15 [0,88; 1,51]; 0,290 ^a

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^l)	210	2,5 [1,3; 5,2] 138 (65,7)	189	2,2 [1,6; 3,2] 110 (58,2)	0,99 [0,77; 1,28]; 0,948 ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität^e					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^k					
globaler Gesundheitsstatus	210	0,7 [0,6; 1,3] 158 (75,2)	189	0,9 [0,6; 1,1] 132 (69,8)	0,93 [0,73; 1,17]; 0,519 ^a
körperliche Funktion	210	1,1 [0,6; 1,6] 165 (78,6)	189	0,9 [0,6; 1,1] 136 (72,0)	0,91 [0,72; 1,14]; 0,407 ^a
Rollenfunktion	210	0,6 [0,4; 0,8] 164 (78,1)	189	0,4 [0,4; 0,9] 140 (74,1)	0,90 [0,71; 1,13]; 0,343 ^a
emotionale Funktion	210	3,2 [2,0; 10,1] 120 (57,1)	189	3,8 [2,0; n. b.] 93 (49,2)	1,05 [0,80; 1,37]; 0,751 ^a
kognitive Funktion	210	1,8 [1,1; 2,3] 143 (68,1)	189	0,9 [0,6; 1,5] 130 (68,8)	0,82 [0,64; 1,04]; 0,098 ^a
soziale Funktion	210	0,7 [0,5; 1,1] 161 (76,7)	189	0,9 [0,6; 1,1] 129 (68,3)	1,08 [0,85; 1,36]; 0,526 ^a
Nebenwirkungen^{l, m}					
UEs (ergänzend dargestellt)	239	0,9 [0,2; 0,2] 239 (100,0)	236	0,6 [0,1; 0,2] 234 (99,2)	–
SUEs	239	n. e. [9,6; n. b.] 107 (44,8)	236	n. e. 83 (35,2)	0,93 [0,69; 1,26]; 0,639 ⁿ
schwere UEs ^o	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 ⁿ
Abbruch wegen UEs ^p	239	19,3 [12,0; n. b.] 92 (38,5)	236	n. e. 58 (24,6)	0,94 [0,65; 1,34]; 0,725 ⁿ
<i>immunvermittelte UEs^q (ergänzend dargestellt)</i>	<i>keine geeigneten Daten vorhanden^h</i>				
immunvermittelte SUEs ^q	239	n. e. 34 (14,2)	236	n. e. 2 (0,8)	11,64 [2,76; 49,11]; < 0,001 ⁿ
immunvermittelte schwere UEs ^{o, q}	239	n. e. 49 (20,5)	236	n. e. 3 (1,3)	11,06 [3,39; 36,07]; < 0,001 ⁿ

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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]; p-Wert
periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	keine geeigneten Daten vorhanden ^h				
Hautreaktionen, operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) ^f	239	0,5 [0,4; 0,6] 204 (85,4)	236	n. e. 61 (25,8)	5,88 [4,39; 7,87]; < 0,001 ⁿ
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) ^o	239	n. e. 20 (8,4)	236	n. e. 2 (0,8)	7,68 [1,76; 33,49]; 0,007 ⁿ
schwere Nephrotoxizität, operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) ^o	239	n. e. 16 (6,7)	236	n. e. 16 (6,8)	0,69 [0,33; 1,46]; 0,331 ⁿ
weitere spezifische UEs					
Übelkeit (PT, UEs)	239	n. e. 61 (25,5)	236	3,1 [2,1; n. b.] 120 (50,8)	0,35 [0,26; 0,49]; < 0,001 ⁿ
Diarrhö (PT, UEs)	239	n. e. [16,4; n. b.] 89 (37,2)	236	n. e. 40 (16,9)	1,90 [1,29; 2,79]; 0,001 ⁿ
Erbrechen (PT, UEs)	239	n. e. 24 (10,0)	236	n. e. 42 (17,8)	0,44 [0,26; 0,75]; 0,003 ⁿ
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 ⁿ
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 ⁿ
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	239	n. e. 34 (14,2)	236	n. e. 2 (0,8)	12,38 [2,94; 52,19]; < 0,001 ⁿ
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	239	n. e. 24 (10,0)	236	n. e. 6 (2,5)	3,21 [1,29; 7,97]; 0,012 ⁿ
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	239	n. e. 25 (10,5)	236	n. e. 4 (1,7)	4,26 [1,45; 12,53]; 0,009 ⁿ
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^o	239	n. e. 17 (7,1)	236	4,9 [3,0; n. b.] 110 (46,6)	0,08 [0,05; 0,15]; < 0,001 ⁿ
Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs) ^o	239	n. e. 8 (3,3)	236	6,1 [6,1; n. b.] 19 (8,1)	0,32 [0,13; 0,76]; 0,010 ⁿ

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) ^o	239	n. e. 13 (5,4)	236	n. e. 24 (10,2)	0,30 [0,14; 0,67]; 0,003 ⁿ
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend); p-Wert: Wald-Test</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.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, für welche keine weitere Erhebung außer zu Baseline vorliegt, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (FAS-Population).</p> <p>f. 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 2.2.2.1.</p> <p>g. 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 2.2.2.1.</p> <p>h. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1.</p> <p>i. 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>j. 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>k. 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>l. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>m. Umrechnung der medianen Ereigniszeiten von Wochen in Monaten. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Wald-Test, Score-Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme</p> <p>n. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Wald-Test</p> <p>o. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>p. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] vor.</p> <p>q. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0).</p> <p>r. 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; $p < 0,001$; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 25.</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 (%)	
AEO SI: 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 2.1.1 und 2.1.2).

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 2.2.1.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.2.2.1), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt auch erhalten, wenn von der Maximalannahme ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten (Sensitivitätsanalyse 2). In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes (von gering in Sensitivitätsanalyse 2 bis zu erheblich in Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 3; siehe Abschnitt 2.2.3.1). 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Diarrhö

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

Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung

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

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.2.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.2.2.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.2.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Periphere Neuropathie (UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Für die Endpunkte Diarrhö (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.2.4). Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt 2.2.3.1).

2.2.2.4 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 10 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang A.1 dargestellt.

Tabelle 10: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Cisplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{b, c})						
Alter						
< 65 Jahre	94	1,8 [0,9; 7,3] 62 (66,0)	84	0,6 [0,4; 1,2] 61 (72,6)	0,66 [0,46; 0,94]	0,022
≥ 65 Jahre	116	0,6 [0,5; 1,1] 103 (88,8)	105	1,1 [0,7; 1,5] 75 (71,4)	1,19 [0,88; 1,61]	0,253
					Interaktion:	0,007 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{b, c})						
Alter						
< 65 Jahre	94	2,0 [0,7; 3,9] 66 (70,2)	84	0,6 [0,4; 1,3] 57 (67,9)	0,80 [0,56; 1,15]	0,223
≥ 65 Jahre	116	0,6 [0,4; 0,7] 95 (81,9)	105	0,9 [0,6; 1,1] 72 (68,6)	1,39 [1,02; 1,91]	0,037
					Interaktion:	0,026 ^d
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)						
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]	0,030
					Interaktion:	0,014 ^d
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Expression und Lebermetastasen; p-Wert: Wald-Test b. Patientinnen und Patienten, für welche keine weitere Erhebung außer zu Baseline vorliegt, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (FAS-Population). c. 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). d. p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Variablen PD-L1- Expression und Lebermetastasen sowie Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; 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; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Soziale Funktion

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

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt 2.2.3.1).

2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

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

2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 11).

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)

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust sowie Verstopfung, 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 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin 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; 0,90]; p = 0,009	
Sensitivitätsanalyse 2 ^d	31,5 vs. n. e. Monate HR: 0,70 [0,51; 0,97]; p = 0,030	
Sensitivitätsanalyse 3 ^e	31,5 vs. 20,4 Monate HR: 0,61 [0,45; 0,82]; p = 0,001	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	2,0 vs. 1,8 Monate HR: 0,93 [0,72; 1,21]; p = 0,601	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	0,4 vs. 0,4 Monate HR: 0,80 [0,64; 1,00]; p = 0,052 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,0 vs. 0,4 Monate HR: 0,54 [0,42; 0,69]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schmerzen	0,7 vs. 1,1 Monate HR: 0,97 [0,76; 1,23]; p = 0,801	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	2,4 vs. 2,0 Monate HR: 1,00 [0,77; 1,29]; p = 0,973	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	2,3 vs. 2,0 Monate HR: 0,85 [0,65; 1,09]; p = 0,203	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	0,9 vs. 0,6 Monate HR: 0,77 [0,61; 0,98]; p = 0,037	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Verstopfung	2,2 vs. 0,7 Monate HR: 0,58 [0,45; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	2,0 vs. 3,1 Monate HR: 1,15 [0,88; 1,51]; p = 0,290	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	2,5 vs. 2,2 Monate HR: 0,99 [0,77; 1,28]; p = 0,948	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin 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: 0,93 [0,73; 1,17]; p = 0,519	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	1,8 vs. 0,6 Monate HR: 0,66 [0,46; 0,94]; p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	0,6 vs. 1,1 Monate HR: 1,19 [0,88; 1,61]; p = 0,253	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,6 vs. 0,4 Monate HR: 0,90 [0,71; 1,13]; p = 0,343	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	3,2 vs. 3,8 Monate HR: 1,05 [0,80; 1,37]; p = 0,751	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	1,8 vs. 0,9 Monate HR: 0,82 [0,64; 1,04]; p = 0,098	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	2,0 vs. 0,6 Monate HR: 0,80 [0,56; 1,15]; p = 0,223 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	0,6 vs. 0,9 Monate HR: 1,39 [1,02; 1,91] HR: 0,72 [0,52; 0,98] ^h ; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungenⁱ		
SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,93 [0,69; 1,26]; p = 0,639	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
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 _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs ^j	19,3 vs. n. e. Monate HR: 0,94 [0,65; 1,34]; p = 0,725	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 11,64 [2,76; 49,11] HR: 0,09 [0,02; 0,36] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 11,06 [3,39; 36,07] HR: 0,09 [0,03; 0,29] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
periphere Neuropathie (UEs)	keine geeigneten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautreaktionen (UEs)	0,5 vs. n. e. Monate HR: 5,88 [4,39; 7,87] HR: 0,17 [0,13; 0,23] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hyperglykämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 7,68 [1,76; 33,49] HR: 0,13 [0,03; 0,57] ^h ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,69 [0,33; 1,46]; p = 0,331	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
weitere spezifische UEs		
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. 3,1 Monate HR: 0,35 [0,26; 0,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,90 [1,29; 2,79] HR: 0,53 [0,36; 0,78] ^h ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,44 [0,26; 0,75]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 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 _o < 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 _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89]; p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
endokrine Erkrankung (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 12,38 [2,94; 52,19] HR: 0,08 [0,02; 0,34] ^h ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,21 [1,29; 7,97] HR: 0,31 [0,13; 0,78] ^h ; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,26 [1,45; 12,53] HR: 0,23 [0,08; 0,69] ^h ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 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 _o < 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 = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,14; 0,67]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin 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 2.2.2.1.</p> <p>f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 des vorliegenden Addendums.</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. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] vor.</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>		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 (EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
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 	–
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
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"> ▪ Hautreaktionen (UEs), Diarrhö (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) und periphere Neuropathie (UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 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.

Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] vor.

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

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

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

2.3.1 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 2.1 sowie Dossierbewertung A24-99.

2.3.1.1 Patientencharakteristika

Die Tabelle zur Darstellung der Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation ist der Dossierbewertung A24-99 zu entnehmen.

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 % 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 pU macht für die jeweiligen Teilpopulationen weder Angaben zum primären Krankheitsursprung noch legt er detailliertere Informationen zur Metastasierung der Erkrankung vor. Für die Gesamtpopulation der Studie lag der Krankheitsursprung bei 67 % vs. 74 % der Patientinnen und Patienten in der Harnblase. Viszerale Metastasen lagen in der Gesamtpopulation zu Studienbeginn in beiden Armen bei 72 % der Patientinnen und Patienten vor, darunter Lebermetastasen bei etwa 23 %.

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

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in der relevanten Teilpopulation eine Krankheitsprogression (34 % vs. 21 %) oder ein unerwünschtes Ereignis (23 % vs. 17 %). Hierbei ist anzumerken, dass sich diese Angaben für den Vergleichsarm nur auf die Studienmedikation und somit die Chemotherapie mit 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 beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt, bei 3 % vs. 4 % der Patientinnen und Patienten.

2.3.1.2 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 13 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation.

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)^a		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	9,2 [k. A.]	4,1 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	13,7 [k. A.]	10,7 [k. A.]
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	10,1 [k. A.]	5,2 [k. A.]
Nebenwirkungen		
UEs / schwere UEs		
Median [Q1; Q3]	9,5 [k. A.]	4,6 [k. A.]
SUEs		
Median [Q1; Q3]	10,8 [k. A.]	4,6 [k. A.]
a. Keine Angaben zur verwendeten Methodik zur Berechnung von Behandlungsdauer und Beobachtungszeiten.		
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; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation ist im Interventionsarm mit 9,2 Monaten 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 2.1.4 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 ist unklar, inwiefern sich dieses Zensierungsschema auf die angegebenen Beobachtungsdauern auswirkt.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer im Interventionsarm um bis zu 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 2.2.2.1).

2.3.1.3 Folgetherapien

Tabelle 14 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation erhalten haben.

Tabelle 14: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapie (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
Studie EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
jegliche Folgetherapie ^a	47 (23,3)	96 (47,5)
systemische Folgetherapie ^a	46 (22,8)	96 (47,5)
keine Folgetherapie ^a erhalten, verstorben	44 (21,8)	56 (27,7)
keine Folgetherapie ^a erhalten, zum Datenschnitt am Leben	111 (55,0)	50 (24,8)
erste systemische Folgetherapie ^a	46 (22,8)	96 (47,5)
platinbasierte Therapie	38 (18,8)	9 (4,5)
PD-1/PD-L1-basierte Therapie	4 (2,0)	57 (28,2)
Atezolizumab	0 (0)	23 (11,4)
Pembrolizumab	4 (2,0)	33 (16,3)
sonstige Wirkstoffe	4 (2,0)	30 (14,9)
Enfortumab Vedotin	1 (0,5)	12 (5,9)
Paclitaxel	0 (0)	9 (4,5)
Gemcitabin	1 (0,5)	2 (1,0)
Erdafitinib	0 (0)	2 (1,0)
a. Gemäß pU zählt eine Erhaltungstherapie mit Avelumab, die nach Therapieabbruch oder Beendigung der Chemotherapie im Vergleichsarm erhalten wurde, oder jede lokale Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht als systemische Folgetherapie.		
k. A.: keine Angabe; 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		

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 46 (22,8 %) und im Vergleichsarm 96 (47,5 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 antineoplastische systemische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung. In den Unterlagen des pU liegen jedoch keine Angaben dazu vor, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation eine Krankheitsprogression auftrat. Daher kann nicht beurteilt werden, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression eine Folgetherapie erhalten hat, und somit, ob Folgetherapien bei einem hinreichenden Anteil der Patientinnen und Patienten in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 angemessen eingesetzt wurden.

Als Folgetherapie nach Krankheitsprogression unter Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin wird gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen eine platinbasierte Chemotherapie oder bei bestimmten Patientinnen und Patienten Erdafitinib empfohlen [12]; eine platinbasierte Chemotherapie war die überwiegende erste Folgetherapie im Interventionsarm, die 19 % der Patientinnen und Patienten erhielten.

Bei Krankheitsprogression unter platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie wird Atezolizumab oder Pembrolizumab empfohlen [11,12]. Im Vergleichsarm erhielten jeweils 11 % und 16 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation diese Wirkstoffe als erste PD-1/PD-L1-basierte systemische Folgetherapie, bei der es sich nicht um eine Erhaltungstherapie handelte; dies entspricht je 24 % und 34 % der Patientinnen und Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben.

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 [12]. Unter den Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten 6 % Enfortumab Vedotin, 5 % Paclitaxel und 1 % Erdafitinib als erste systemische Folgetherapie; dies entspricht je 13 %, 9 % und 2 % der Patientinnen und Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben.

Angaben zu Folgetherapien in späteren Behandlungslinien liegen in den Unterlagen des pU nicht vor.

Auf Grundlage der vorliegenden Angaben lässt sich nicht beurteilen, ob Folgetherapien bei einem hinreichenden Anteil der Patientinnen und Patienten in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 überwiegend angemessen eingesetzt wurden. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

2.3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) ist in Tabelle 6 in Abschnitt 2.2.1.4 beschrieben und wird als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben und gelten gleichermaßen für Fragestellung 1 und 2.

2.3.1.5 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 2.2.1.5 wiedergegeben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten, sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 identisch und sind Abschnitt 2.2.2.1 zu entnehmen.

Tabelle 15 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 2 zur Verfügung stehen.

Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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	nein ^f	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 (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0).</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) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs).</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 des vorliegenden Addendums</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 2.1.2 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 2.2.2.1 zu entnehmen.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 16 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Fragestellung 2.

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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	H ^f	H ^{g, h}	– ⁱ	H ^{g, h}	H ^{g, h}	H ^{g, h}	H ^j	H ^j	H ^k	H ^j	H ^j	– ⁱ	H ^{g, j}	H ^j	H ^j	H ^{g, j}

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 (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0).
 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) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs).
 f. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von Folgetherapien
 g. Fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, soweit es sich nicht um schwere oder schwerwiegende UEs handelt.
 h. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
 i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 des vorliegenden Addendums
 j. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 k. 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 2.2.2.2 zu entnehmen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39, wie in den Abschnitten 2.1.1 und 2.1.2 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 2.2.2.1). 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.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin mit Carboplatin + Gemcitabin zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte 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 Anhang A.2 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B.2 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu Endpunkten der Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen mit nicht signifikantem Ergebnis liegen im Dossier des pU nicht vor. Ebenso liegt zu den Kategorien immunvermittelter UEs, immunvermittelter SUEs und immunvermittelter schwerer UEs im Dossier des pU keine Auflistung vor.

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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	15,1 [12,5; 20,6] 97 (48,0)	0,49 [0,36; 0,68]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2 ^c)	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	16,3 [12,9; n. b.] 97 (48,0)	0,55 [0,40; 0,76]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3 ^d)	202	n. e. [22,9; n. b.] 64 (31,7)	202	15,1 [12,9; 17,7] 110 (54,5)	0,45 [0,33; 0,62]; < 0,001 ^a
Morbidität^e					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f	166	3,2 [1,6; 10,7] 85 (51,2)	166	1,3 [0,7; 2,2] 104 (62,7)	0,67 [0,50; 0,89]; 0,006 ^a
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^g	keine geeigneten Daten vorhanden ^h				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ⁱ					
Fatigue	166	0,6 [0,4; 0,8] 130 (78,3)	166	0,4 [0,4; 0,6] 131 (78,9)	0,84 [0,65; 1,07]; 0,152 ^a
Übelkeit und Erbrechen	166	1,8 [1,1; 2,7] 103 (62,0)	166	0,9 [0,4; 1,5] 117 (70,5)	0,71 [0,54; 0,92]; 0,011 ^a
Schmerzen	166	1,1 [0,7; 1,8] 106 (63,9)	166	0,9 [0,5; 1,3] 117 (70,5)	0,78 [0,60; 1,02]; 0,069 ^a
Dyspnoe	166	2,0 [1,3; 2,7] 101 (60,8)	166	1,5 [1,1; 2,2] 103 (62,0)	0,87 [0,66; 1,15]; 0,336 ^a
Schlaflosigkeit	166	1,5 [1,1; 2,2] 101 (60,8)	166	1,3 [0,9; 2,2] 92 (55,4)	0,96 [0,72; 1,28]; 0,793 ^a
Appetitverlust	166	0,9 [0,7; 1,3] 116 (69,9)	166	1,1 [0,6; 1,5] 110 (66,3)	0,94 [0,72; 1,23]; 0,664 ^a
Verstopfung	166	2,2 [1,5; 3,1] 93 (56,0)	166	0,4 [0,4; 0,9] 112 (67,5)	0,51 [0,39; 0,68]; < 0,001 ^a

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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
Diarrhö	166	2,0 [1,3; 3,2] 101 (60,8)	166	4,5 [2,0; n. b.] 77 (46,4)	1,37 [1,02; 1,85]; 0,037 ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^j)	166	1,5 [1,0; 3,2] 105 (63,3)	166	1,3 [0,9; 2,0] 110 (66,3)	0,84 [0,64; 1,10]; 0,202 ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität^e					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^k					
globaler Gesundheitsstatus	166	1,1 [0,6; 1,6] 117 (70,5)	166	0,9 [0,6; 1,3] 113 (68,1)	0,97 [0,74; 1,26]; 0,803 ^a
körperliche Funktion	166	1,1 [0,7; 1,6] 121 (72,9)	166	0,7 [0,4; 1,1] 124 (74,7)	0,78 [0,61; 1,01]; 0,062 ^a
Rollenfunktion	166	0,7 [0,5; 1,1] 125 (75,3)	166	0,4 [0,4; 0,6] 136 (81,9)	0,69 [0,54; 0,89]; 0,004 ^a
emotionale Funktion	166	4,5 [2,1; 9,4] 90 (54,2)	166	2,0 [1,1; 3,2] 94 (56,6)	0,77 [0,58; 1,04]; 0,088 ^a
kognitive Funktion	166	1,5 [1,1; 1,8] 112 (67,5)	166	0,9 [0,6; 1,5] 114 (68,7)	0,83 [0,64; 1,08]; 0,173 ^a
soziale Funktion	166	0,9 [0,6; 1,3] 118 (71,1)	166	0,9 [0,4; 1,1] 111 (66,9)	0,98 [0,75; 1,28]; 0,877 ^a
Nebenwirkungen^{l, m}					
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	7,6 [4,8; 13,1] 113 (56,2)	197	5,4 [4,2; n. b.] 86 (43,7)	0,91 [0,67; 1,22]; 0,525 ⁿ
schwere UEs ^o	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 ⁿ
Abbruch wegen UEs ^p	201	20,3 [9,9; n. b.] 83 (41,3)	197	n. e. 35 (17,8)	1,77 [1,17; 2,66]; 0,007 ⁿ
<i>immunvermittelte UEs^q (ergänzend dargestellt)</i>	<i>keine geeigneten Daten vorhanden^h</i>				
immunvermittelte SUEs ^q	201	n. e. 20 (10,0)	197	n. e. 2 (1,0)	7,16 [1,64; 31,21]; 0,009 ⁿ

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 schwere UEs ^{o, q}	201	n. e. 42 (20,9)	197	n. e. 2 (1,0)	15,91 [3,82; 66,35]; < 0,001 ⁿ
periphere Neuropathie (SMQ, UEs) ^o			keine geeigneten Daten vorhanden ^h		
Hautreaktionen, operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) ^r	201	0,6 [0,5; 0,7] 162 (80,6)	197	n. e. 51 (25,9)	4,95 [3,60; 6,81]; < 0,001 ⁿ
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) ^o	201	n. e. 12 (6,0)	197	n. e. 1 (0,5)	10,71 [1,38; 82,93]; 0,023 ⁿ
schwere Nephrotoxizität, operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) ^o	201	n. e. 25 (12,4)	197	n. e. 15 (7,6)	1,12 [0,57; 2,23]; 0,736 ⁿ
weitere spezifische UEs					
Obstipation (PT, UEs)	201	n. e. 49 (24,4)	197	n. e. 71 (36,0)	0,45 [0,30; 0,66]; < 0,001 ⁿ
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 ⁿ
Dysgeusie (PT, UEs)	201	n. e. 46 (22,9)	197	n. e. 9 (4,6)	4,83 [2,35; 9,92]; < 0,001 ⁿ
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 ⁿ
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	201	n. e. 36 (17,9)	197	n. e. 4 (2,0)	5,47 [1,90; 15,79]; 0,002 ⁿ
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^o	201	n. e. 43 (21,4)	197	1,3 [1,0; 1,6] 135 (68,5)	0,14 [0,09; 0,20]; < 0,001 ⁿ

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend); p-Wert: Wald-Test 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. e. Patientinnen und Patienten, für welche keine weitere Erhebung außer zu Baseline vorliegt, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (FAS-Population). f. 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 2.2.2.1. g. 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 2.2.2.1. h. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung. i. 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). j. 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). k. 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). l. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt. m. Umrechnung der medianen Ereigniszeiten von Wochen in Monate n. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Wald-Test o. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 p. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] vor. q. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (PT-Sammlung Version 25.0, MedDRA-Version 26.0). r. 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: 15,28 [3,65; 63,88]; $p < 0,001$; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 73.					

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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
AEO SI: 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 2.1 und 2.2.2.2).

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 2.3.1.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.2.2.1), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt daher auch erhalten, wenn von der Maximalannahme ausgegangen wird, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten. In dieser Datenkonstellation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist dabei sowohl in der Hauptanalyse als auch in allen Sensitivitätsanalysen erheblich (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.3.2.4). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.3.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

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

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 2.3.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitverlust zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion und kognitive Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab +

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

Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin, während sich für die Endpunkte emotionale Funktion und soziale Funktion jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Es liegt jedoch für alle diese Endpunkte eine Effektmodifikationen durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Männer jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein

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

Periphere Neuropathie (UEs)

Für den Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Obstipation (UEs)

Für den Endpunkt Obstipation (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.2.2.4). Sowohl für Frauen als auch für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs) und endokrine Erkrankung (UEs)

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

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

2.3.2.4 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 18 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang A.2 dargestellt.

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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, c})						
Metastasen						
viszerale Metastasen	121	2,7 [1,1; 4,5] 67 (55,4)	128	1,7 [0,8; 2,5] 79 (61,7)	0,79 [0,57; 1,10]	0,164
ausschließlich Lymphknoten	36	n. e. [1,5; n. b.] 16 (44,4)	30	0,5 [0,2; 2,4] 21 (70,0)	0,37 [0,19; 0,72]	0,004
				Interaktion:	0,032 ^d	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Fatigue – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{b, e})						
Geschlecht						
weiblich	43	0,7 [0,4; 2,2] 30 (69,8)	40	0,4 [0,2; 0,6] 35 (87,5)	0,41 [0,23; 0,73]	0,002
männlich	123	0,5 [0,4; 0,7] 100 (81,3)	126	0,4 [0,4; 0,6] 96 (76,2)	0,97 [0,73; 1,29]	0,855
				Interaktion:	0,023 ^d	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verstopfung – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{b, e})						
Metastasen						
viszerale Metastasen	121	2,0 [0,9; 3,1] 71 (58,7)	128	0,6 [0,4; 1,7] 79 (61,7)	0,63 [0,45; 0,87]	0,006
ausschließlich Lymphknoten	36	2,1 [0,6; n. b.] 19 (52,8)	30	0,3 [0,2; 0,5] 25 (83,3)	0,29 [0,15; 0,55]	< 0,001
				Interaktion:	0,007 ^d	

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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, Rollenfunktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{b, f})						
Geschlecht						
weiblich	43	0,7 [0,4; 1,1] 34 (79,1)	40	0,2 [0,2; 0,4] 37 (92,5)	0,39 [0,22; 0,68]	< 0,001
männlich	123	0,7 [0,4; 1,1] 91 (74,0)	126	0,5 [0,4; 0,9] 99 (78,6)	0,78 [0,58; 1,05]	0,106
					Interaktion:	0,017 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{b, f})						
Geschlecht						
weiblich	43	10,7 [1,8; n. b.] 20 (46,5)	40	0,9 [0,4; 1,1] 27 (67,5)	0,42 [0,22; 0,79]	0,007
männlich	123	3,2 [1,7; 9,4] 70 (56,9)	126	2,7 [1,3; 5,9] 67 (53,2)	0,92 [0,65; 1,29]	0,621
					Interaktion:	0,012 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^{b, f})						
Geschlecht						
weiblich	43	0,7 [0,4; 1,3] 30 (69,8)	40	0,4 [0,2; 0,6] 34 (85,0)	0,55 [0,32; 0,93]	0,025
männlich	123	0,9 [0,5; 1,7] 88 (71,5)	126	1,3 [0,6; 2,3] 77 (61,1)	1,16 [0,85; 1,59]	0,351
					Interaktion:	0,015 ^d
Obstipation (PT, UEs)^g						
Geschlecht						
weiblich	56	n. e. [16,4; n. b.] 9 (16,1)	49	n. e. [1,5; n. b.] 20 (40,8)	0,22 [0,09; 0,52]	< 0,001
männlich	145	24,5 [19,1; n. b.] 40 (27,6)	148	n. e. 51 (34,5)	0,56 [0,36; 0,87]	0,010
					Interaktion:	0,046 ^d

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin		Carboplatin + Gemcitabin		Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach PD-L1-Expression und Lebermetastasen; p-Wert: Wald-Test b. Patientinnen und Patienten, für welche keine weitere Erhebung außer zu Baseline vorliegt, wurden aus der Analyse ausgeschlossen (FAS-Population). c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). d. p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Variablen PD-L1-Expression und Lebermetastasen sowie Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung. e. 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). f. 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). g. Umrechnung der medianen Ereigniszeiten von Wochen in Monaten. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Wald-Test, Score-Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; 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; UE: unerwünschtes Ereignis						

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 viszerale Metastasen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab +

Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion

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

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

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Obstipation (UEs)

Für den Endpunkt Obstipation (UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Sowohl für Frauen als auch für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet.

2.3.3 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 [21].

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Symptomatik und Nebenwirkungen

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 schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie Diarrhö, 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.

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad der UEs vorliegen, welche zu einem Abbruch der Therapie führten.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin 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. 12,9 Monate HR: 0,41 [0,30; 0,56]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Sensitivitätsanalyse 1 ^c	n. e. vs. 15,1 Monate HR: 0,49 [0,36; 0,68]; p < 0,001	
Sensitivitätsanalyse 2 ^d	n. e. vs. 16,3 Monate HR: 0,55 [0,40; 0,76]; p < 0,001	
Sensitivitätsanalyse 3 ^e	n. e. vs. 15,1 Monate HR: 0,45 [0,33; 0,62]; 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: 0,79 [0,57; 1,10]; p = 0,164	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ausschließlich Lymphknoten	n. e. vs. 0,5 Monate HR: 0,37 [0,19; 0,72]; p = 0,004 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 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin 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: 0,41 [0,23; 0,73]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
männlich	0,5 vs. 0,4 Monate HR: 0,97 [0,73; 1,29]; p = 0,855	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,8 vs. 0,9 Monate HR: 0,71 [0,54; 0,92]; p = 0,011	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Schmerzen	1,1 vs. 0,9 Monate HR: 0,78 [0,60; 1,02]; p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	2,0 vs. 1,5 Monate HR: 0,87 [0,66; 1,15]; p = 0,336	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	1,5 vs. 1,3 Monate HR: 0,96 [0,72; 1,28]; p = 0,793	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	0,9 vs. 1,1 Monate HR: 0,94 [0,72; 1,23]; p = 0,664	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Verstopfung Metastasen		
viszerale Metastasen	2,0 vs. 0,6 Monate HR: 0,63 [0,45; 0,87]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
ausschließlich Lymphknoten	2,1 vs. 0,3 Monate HR: 0,29 [0,15; 0,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	2,0 vs. 4,5 Monate HR: 1,37 [1,02; 1,85] HR: 0,73 [0,54; 0,98] ⁱ ; p = 0,037	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	1,5 vs. 1,3 Monate HR: 0,84 [0,64; 1,10]; p = 0,202	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	1,1 vs. 0,9 Monate HR: 0,97 [0,74; 1,26]; p = 0,803	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	1,1 vs. 0,7 Monate HR: 0,78 [0,61; 1,01]; p = 0,062	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion Geschlecht		
weiblich	0,7 vs. 0,2 Monate HR: 0,39 [0,22; 0,68]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin 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: 0,78 [0,58; 1,05]; p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion Geschlecht		
weiblich	10,7 vs. 0,9 Monate HR: 0,42 [0,22; 0,79]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
männlich	3,2 vs. 2,7 Monate HR: 0,92 [0,65; 1,29]; p = 0,621	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	1,5 vs. 0,9 Monate HR: 0,83 [0,64; 1,08]; p = 0,173	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion Geschlecht		
weiblich	0,7 vs. 0,4 Monate HR: 0,55 [0,32; 0,93]; p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
männlich	0,9 vs. 1,3 Monate HR: 1,16 [0,85; 1,59]; p = 0,351	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^h		
SUEs	7,6 vs. 5,4 Monate HR: 0,91 [0,67; 1,22]; p = 0,525	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

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs ^j	20,3 vs. n. e. Monate HR: 1,77 [1,17; 2,66] HR: 0,56 [0,38; 0,85] ⁱ ; p = 0,007	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 7,16 [1,64; 31,21] HR: 0,14 [0,03; 0,61] ⁱ ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 15,91 [3,82; 66,35] HR: 0,06 [0,02; 0,26] ⁱ ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
periphere Neuropathie (UEs)	keine geeigneten Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautreaktionen (UEs)	0,6 vs. n. e. Monate HR: 4,95 [3,60; 6,81] HR: 0,20 [0,15; 0,28] ⁱ ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hyperglykämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 10,71 [1,38; 82,93] HR: 0,09 [0,01; 0,72] ⁱ ; p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 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 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin 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) Geschlecht		
weiblich	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,22 [0,09; 0,52]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
männlich	24,5 vs. n. e. Monate HR: 0,56 [0,36; 0,87]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Diarrhö (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,30 [1,48; 3,56] HR: 0,43 [0,28; 0,68] ⁱ ; 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] ⁱ ; 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] ⁱ ; 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] ⁱ ; p = 0,002 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 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab +Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + 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 2.2.2.1.</p> <p>f. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1.</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. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] vor.</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>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige 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 (EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): 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
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstipation (UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Geschlecht (männlich): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ spezifische UEs: Hautreaktionen (UEs), Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Für die Endpunkte Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) und periphere Neuropathie (UEs) liegen keine geeigneten Daten vor. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] 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.	
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 Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin 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 Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, 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.

Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen bei den Ergebnissen relevante Abweichungen zur Dossierbewertung A24-98 [5] vor.

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

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

2.4 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 21 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-99 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 21: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin – 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			
1	für die eine cisplatinbasierte 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 cisplatinbasierte 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
3	für die eine cisplatin- und carboplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist	patientenindividuelle Therapie ^f unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab als Monotherapie ▪ Pembrolizumab als Monotherapie ▪ Best-Supportive-Care^g unter Berücksichtigung des PD-L1-Status und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<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 platinbasierte 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 \geq 2 in der jeweils relevanten Teilpopulation: Fragestellung 1: 4 [2 %] vs. 2 [1 %]; Fragestellung 2: 11 [5 %] vs. 9 [5 %]). Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Es wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die entsprechenden Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko für cisplatininduzierte 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>f. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>g. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-99>.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1911: Pembrolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Enfortumab Vedotin); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/#dossier>.
4. 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.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-98>.
6. Hexal. Gemcitabin HEXAL 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nivolumab (D-1081); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1098/2024-11-11_Wortprotokoll_Nivolumab_D-1081.pdf.
8. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. Das Blaue Buch; Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie [online]. 2023 [Zugriff: 10.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-67749-0>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Enfortumab Vedotin (D-1107) und Pembrolizumab (D-1103); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 12.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1133/2025-02-10_Wortprotokoll_Enfortumab-Vedotin_D-1107.pdf.
10. TEVA. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. 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.
12. 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>.
13. 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.
14. European Medicines Agency. Bavencio; Assessment report [online]. 2017 [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Merck Europe. Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Merck (Schweiz). Bavencio 20 mg/ml [online]. 2024 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: <https://www.swissmedicinfo.ch>.
17. EMD Serono. Bavencio; avelumab for injection; product monograph including patient medication information [online]. 2024 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076552.PDF.
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. Keytruda; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

20. 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>.

21. 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.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet)

A.1.1 Mortalität

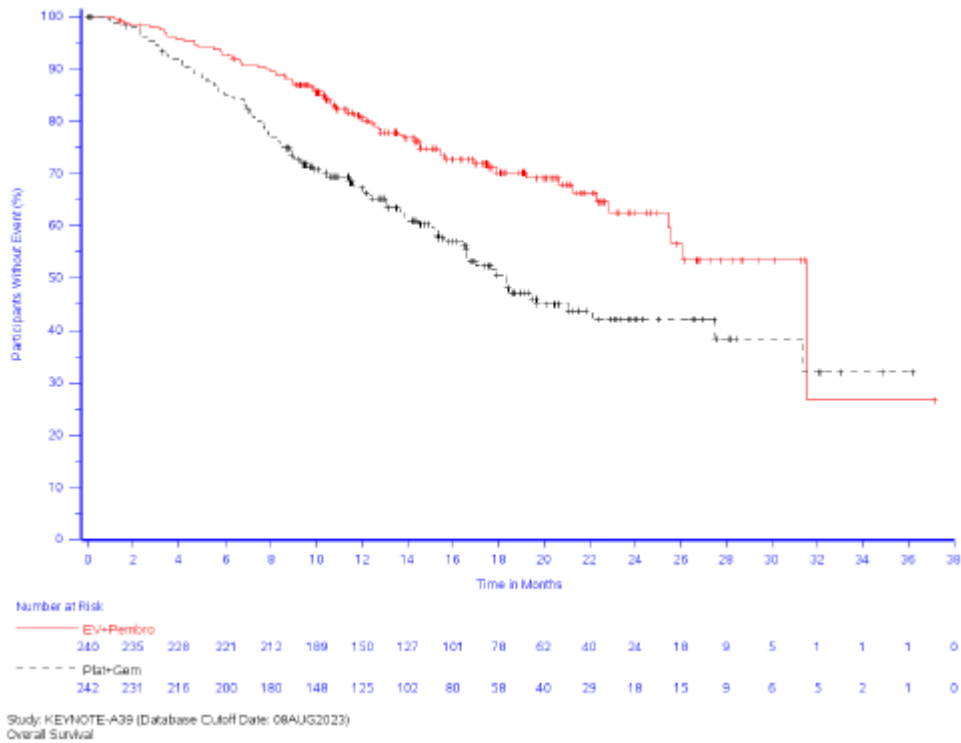


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

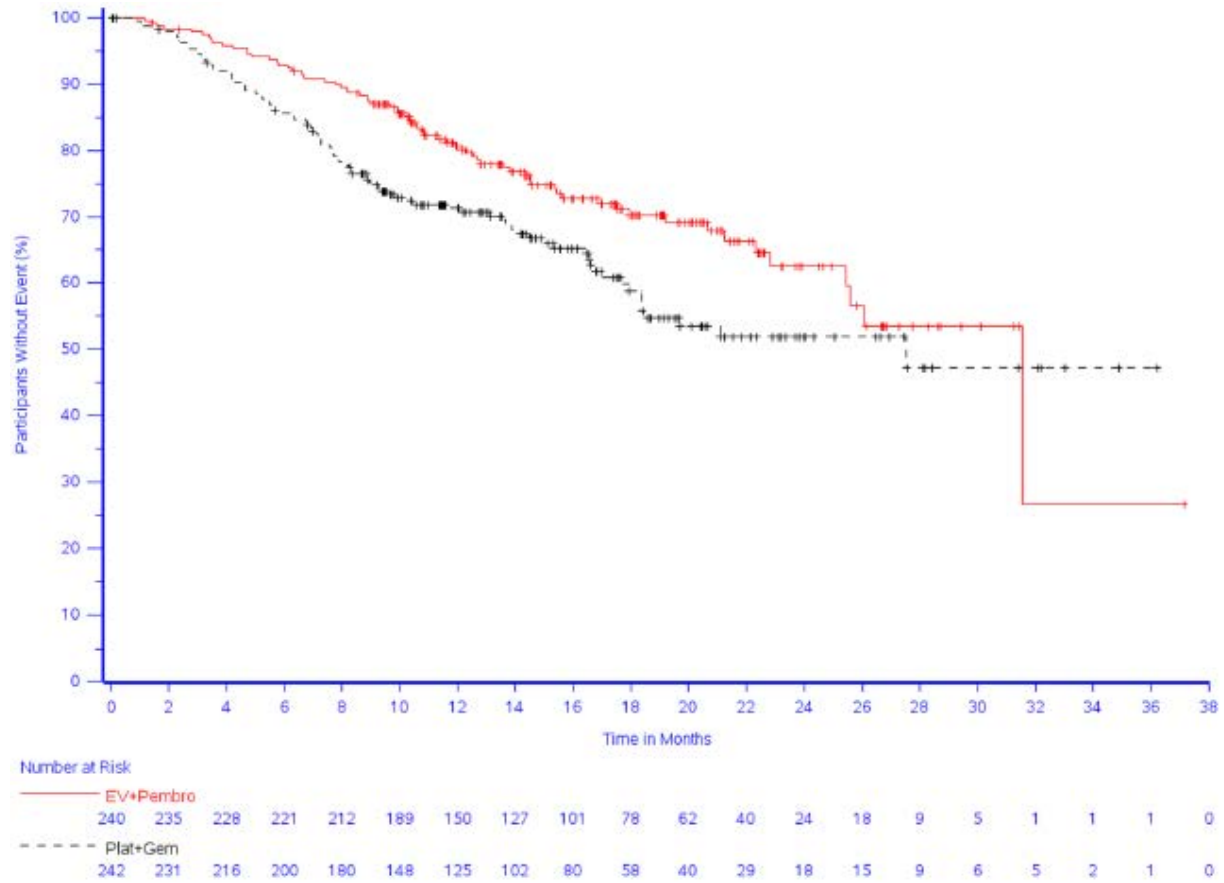


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

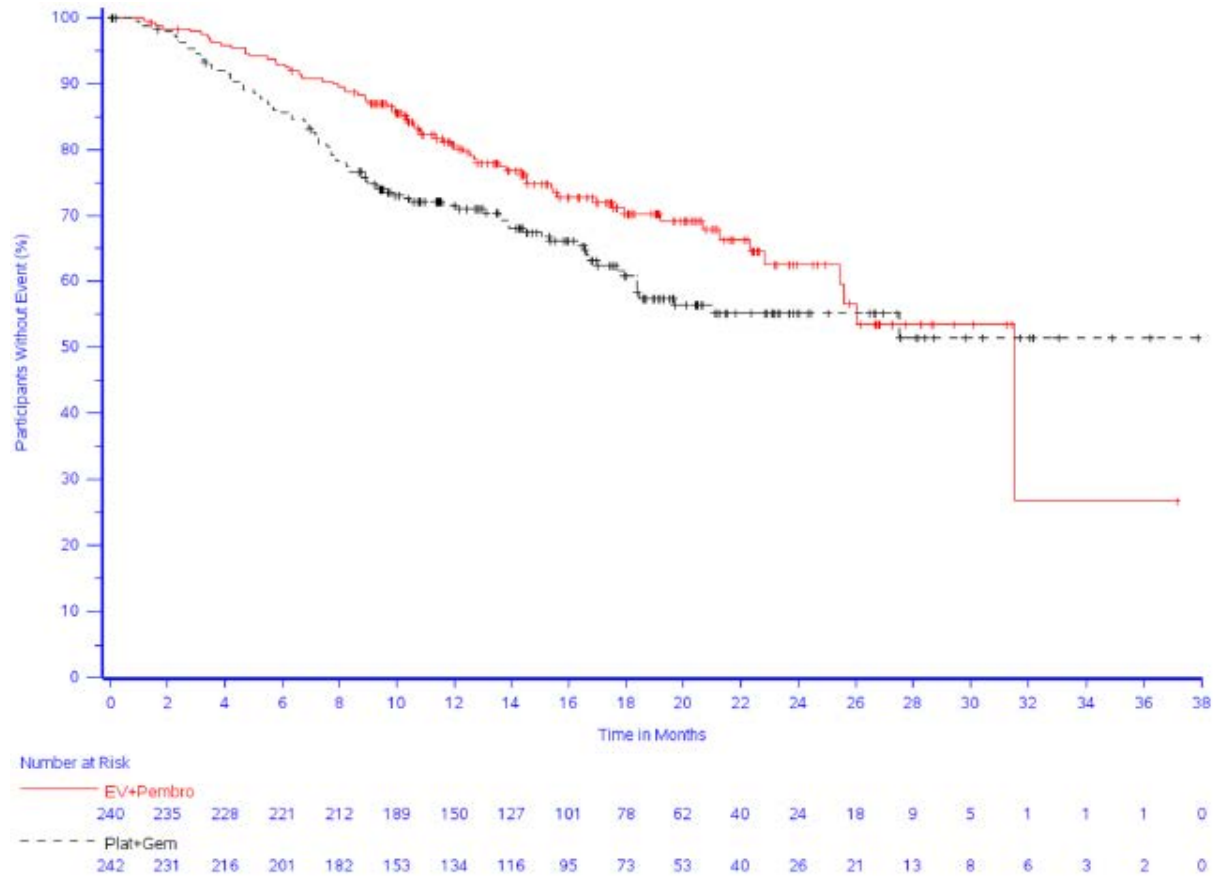


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

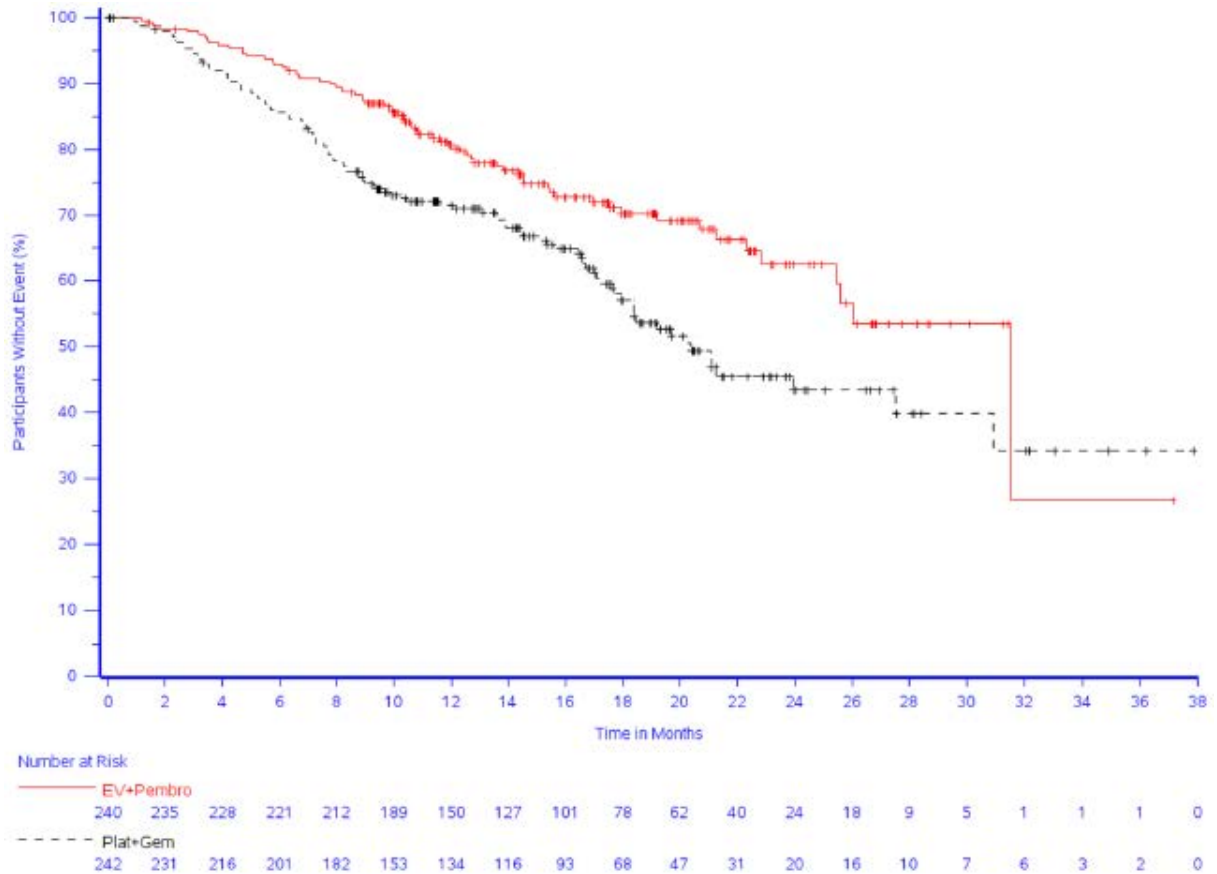


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

A.1.2 Morbidität

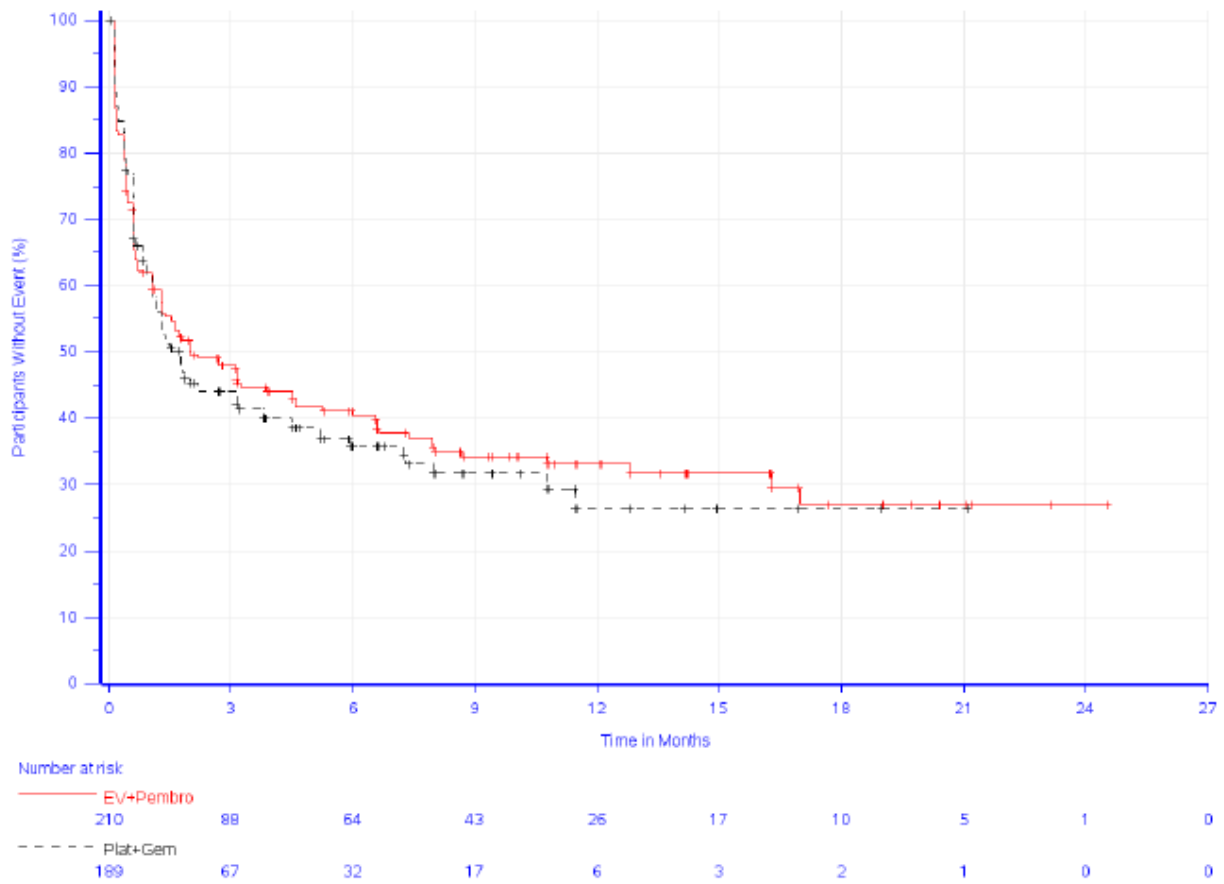


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

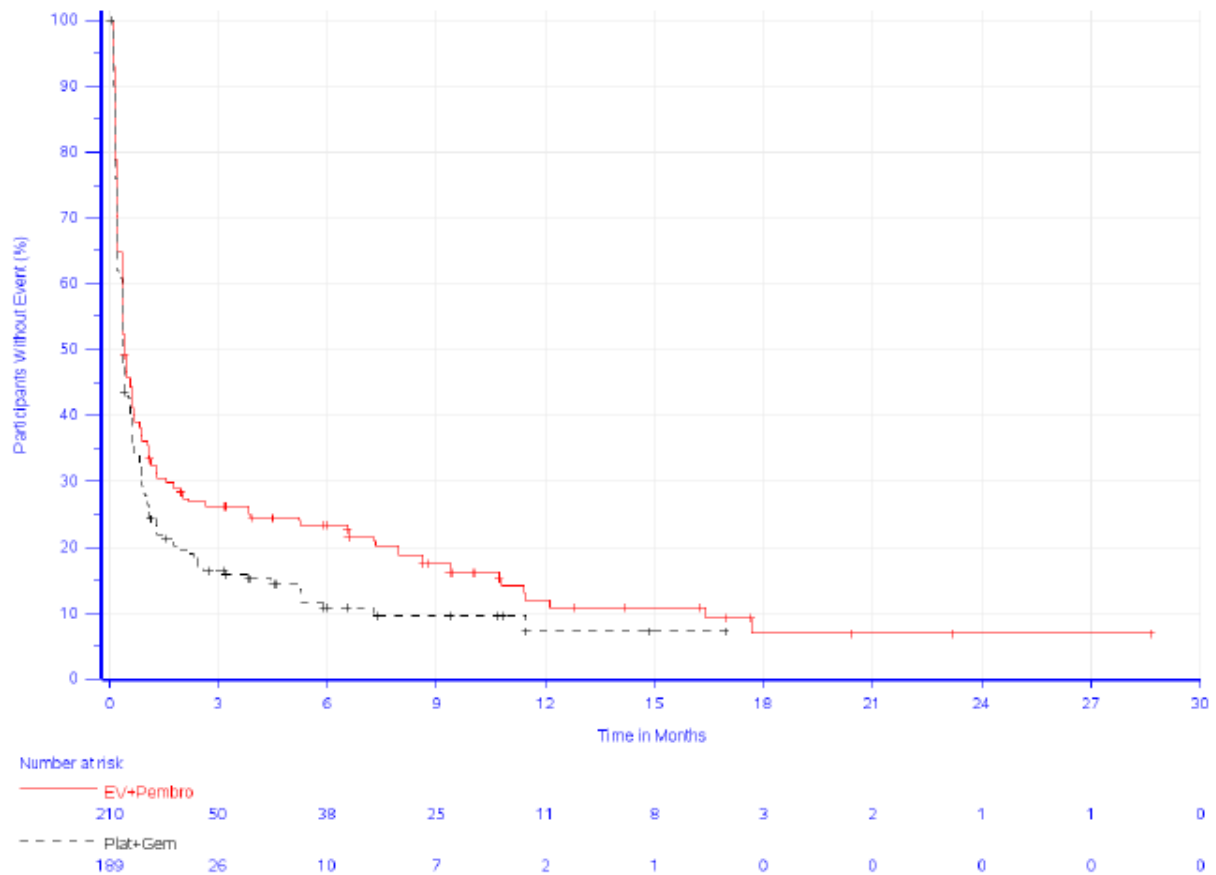


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

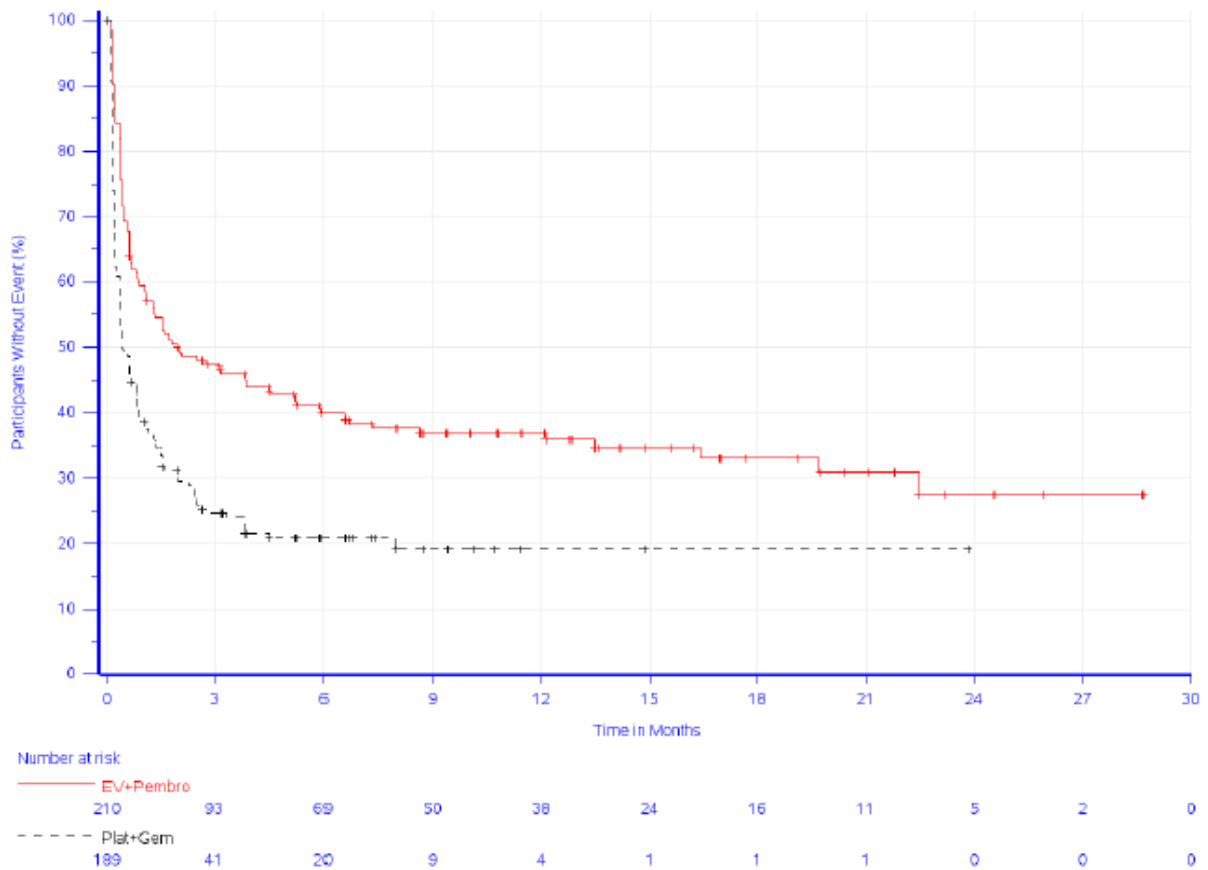


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

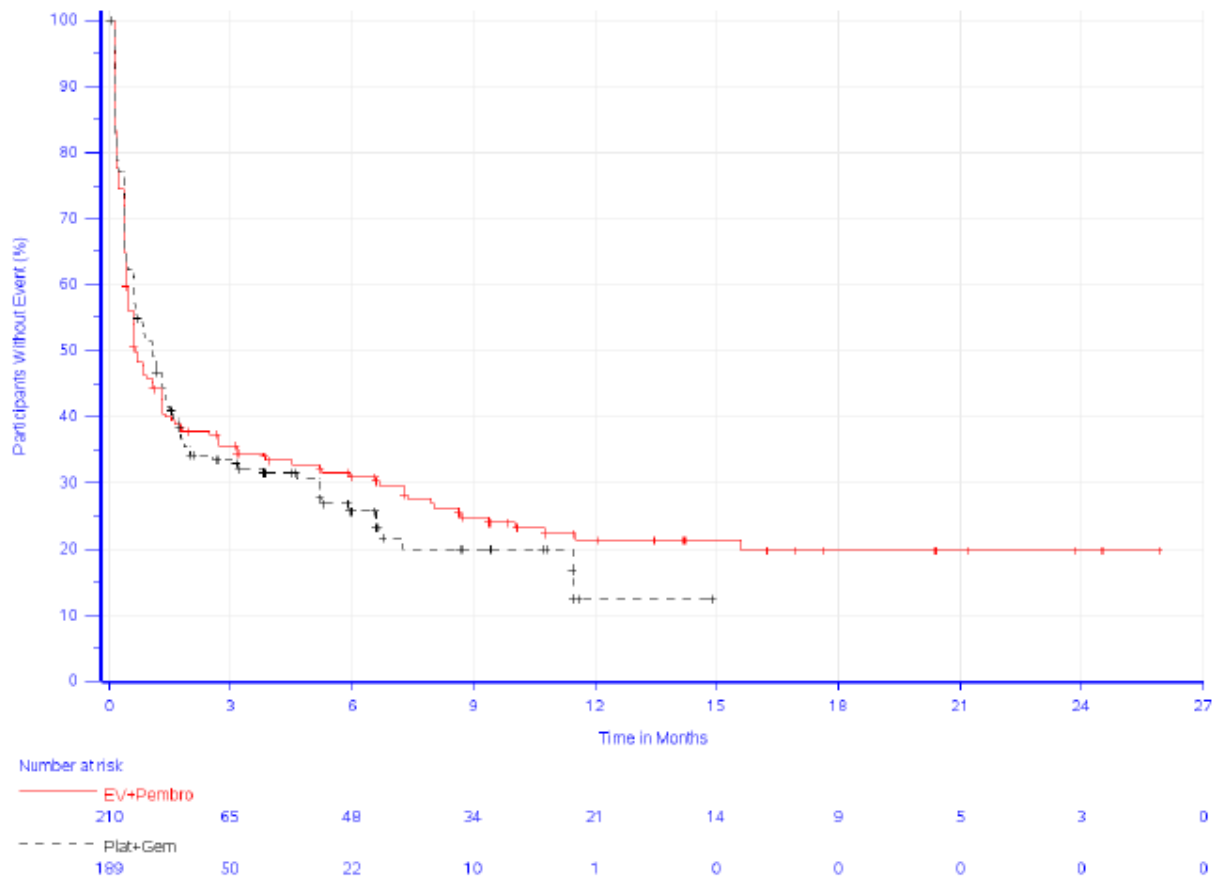


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

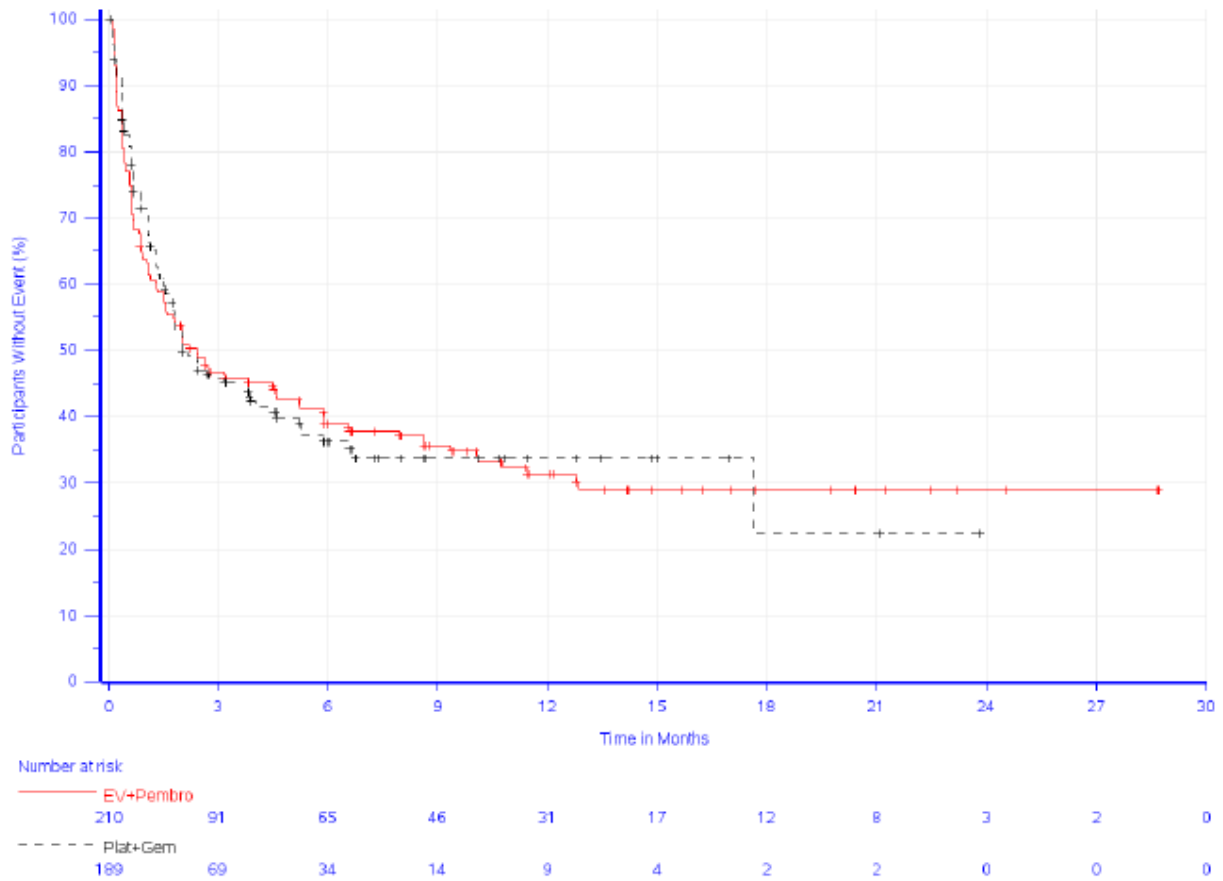


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

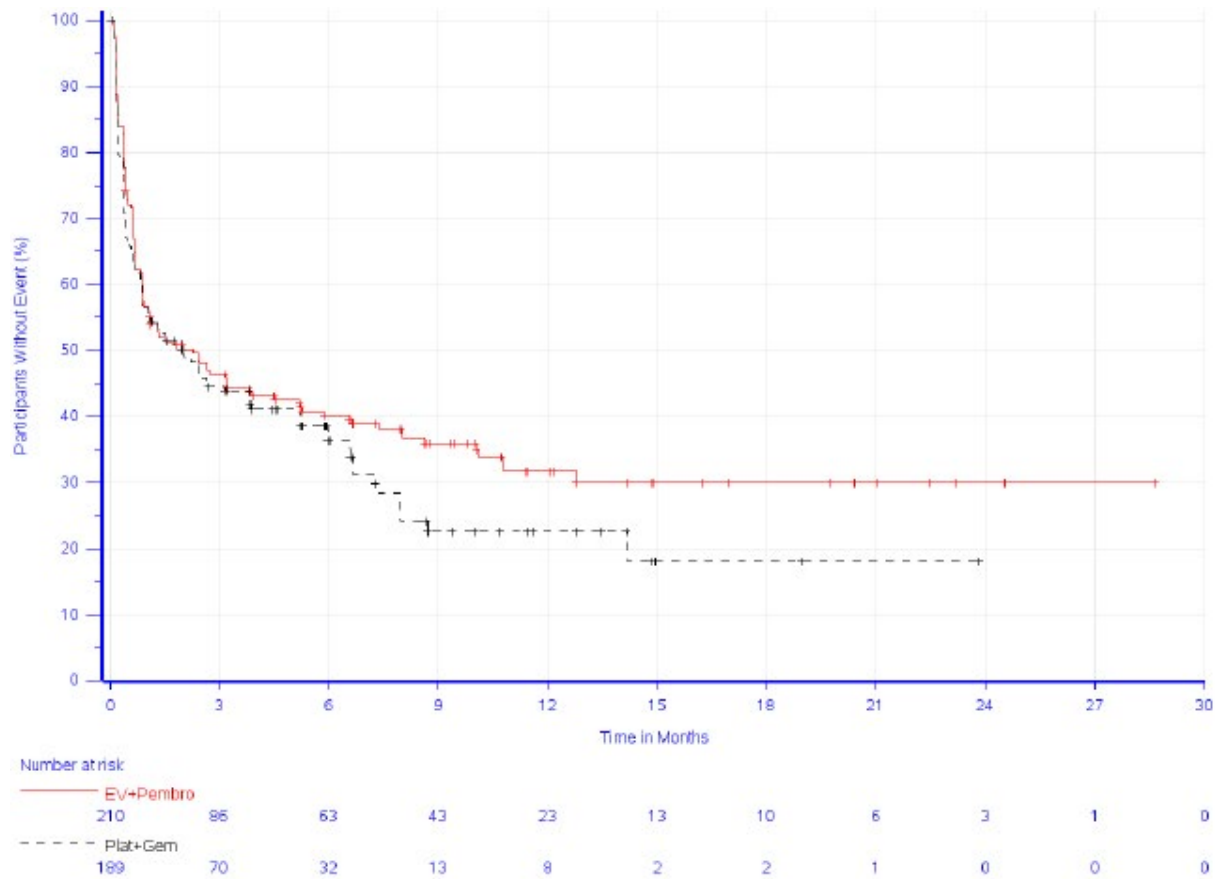


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

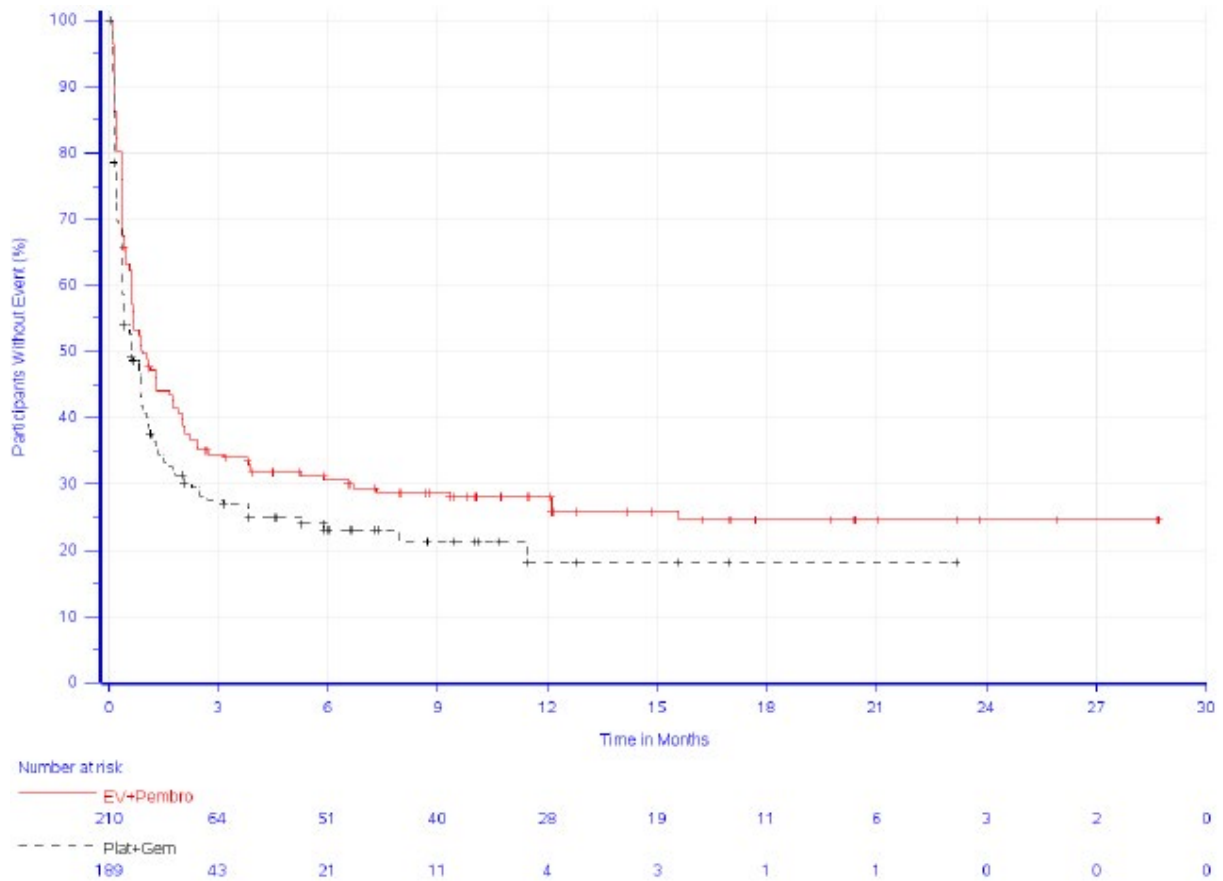


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

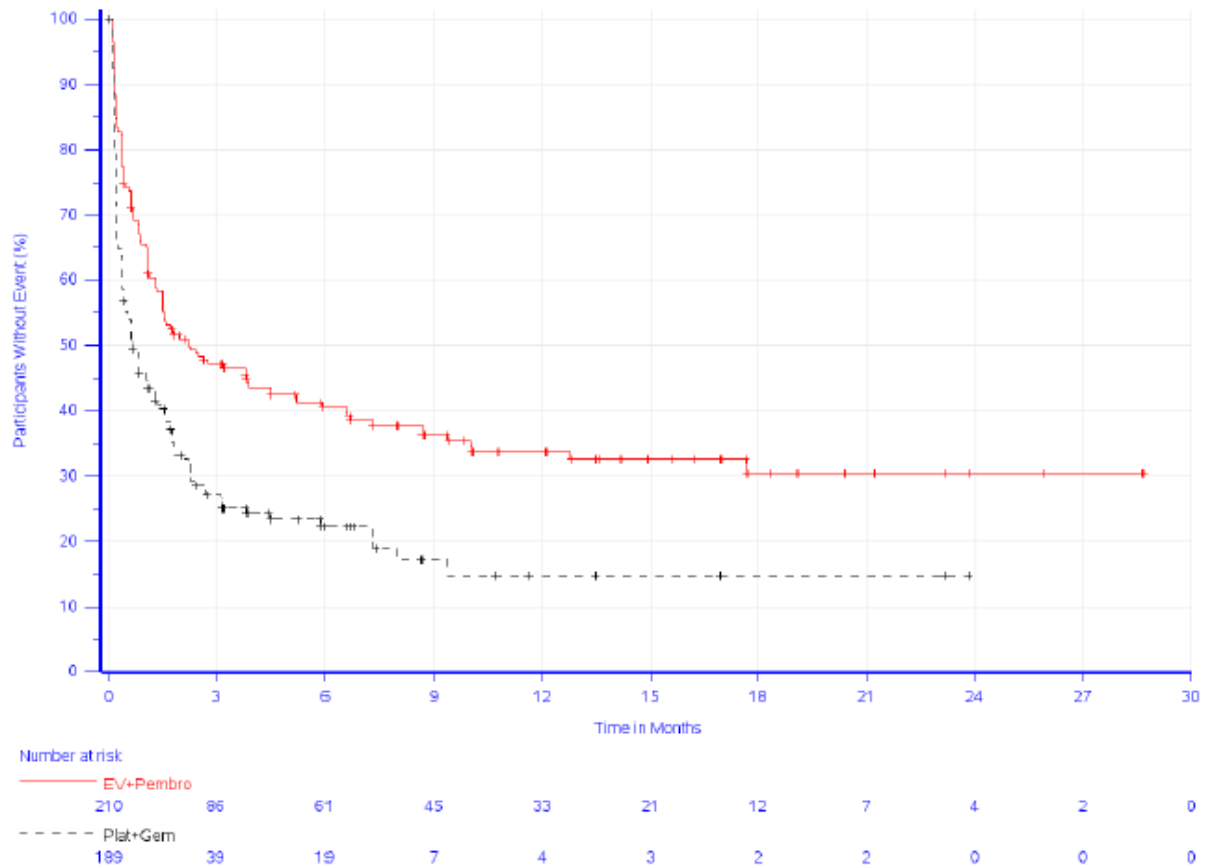


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

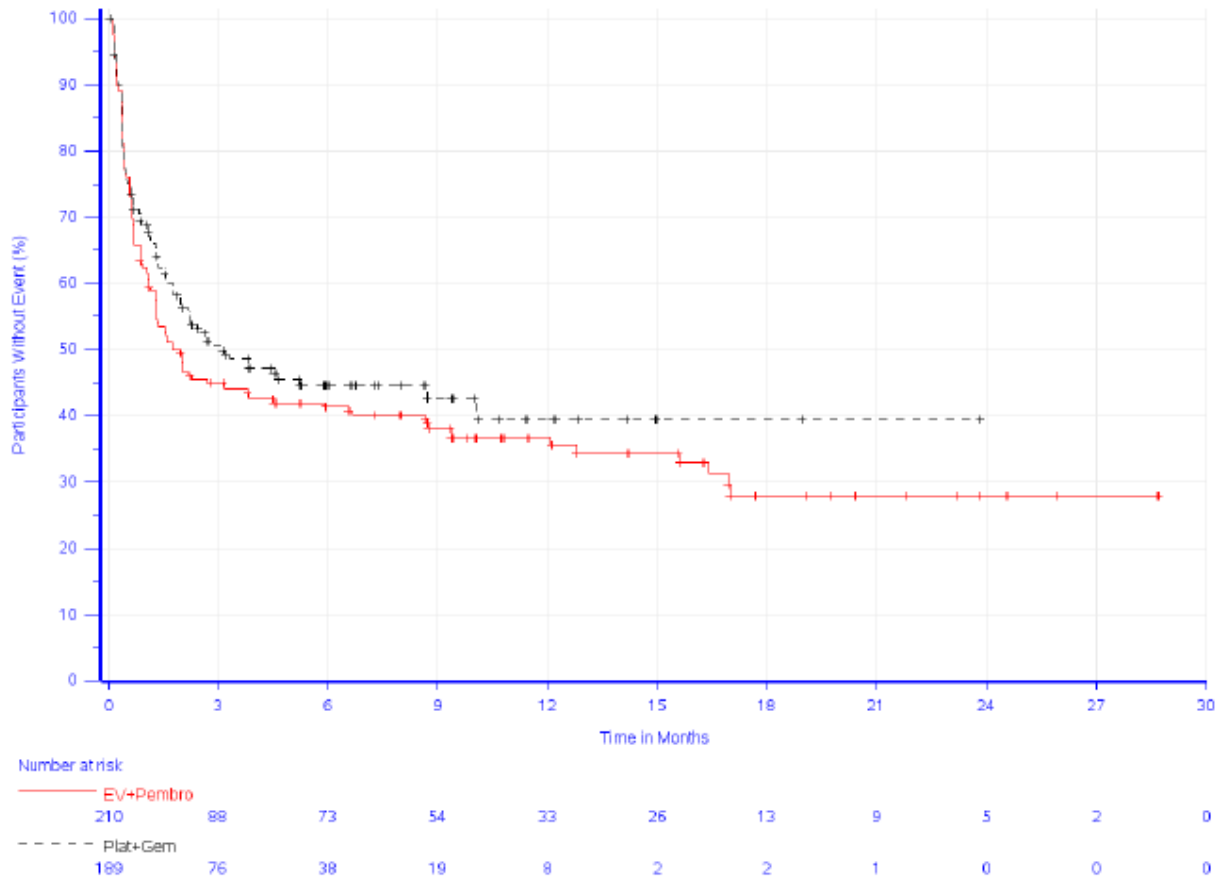


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

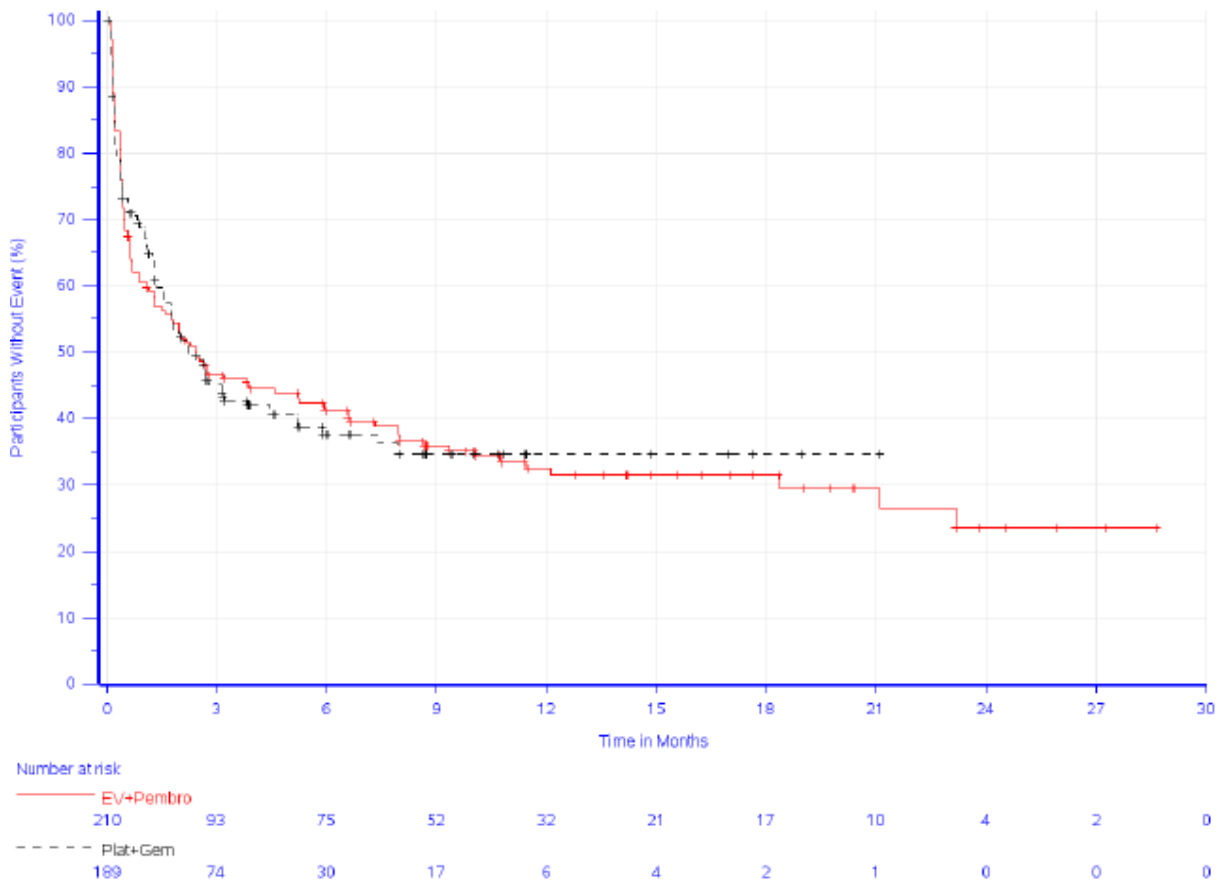


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

A.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

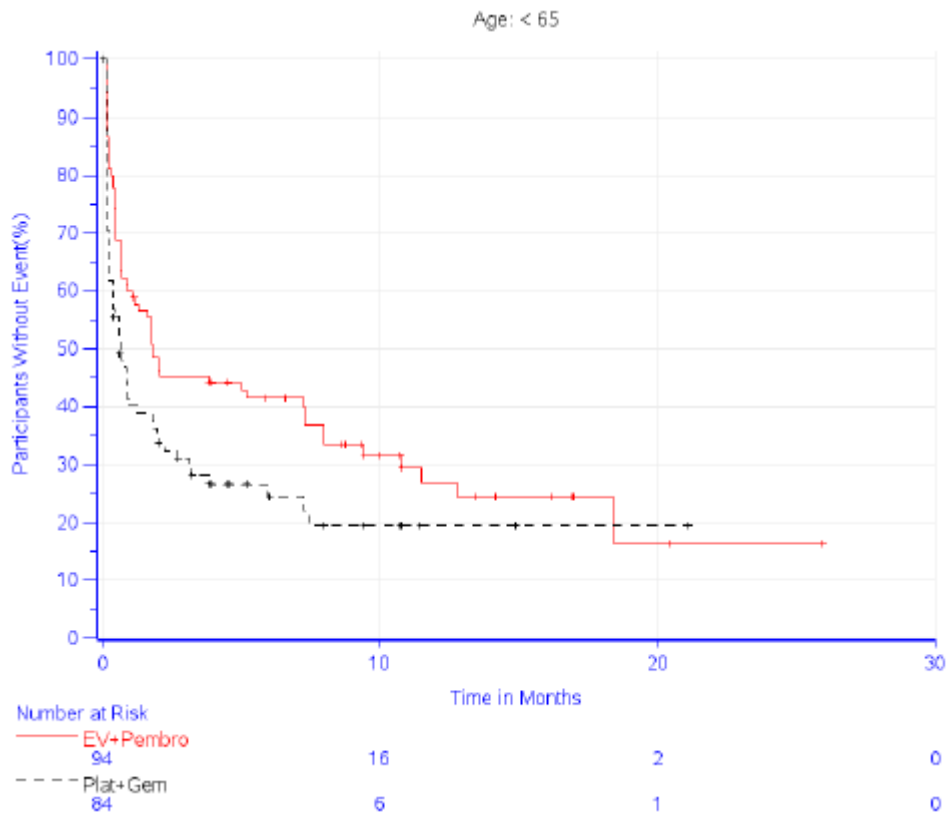


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

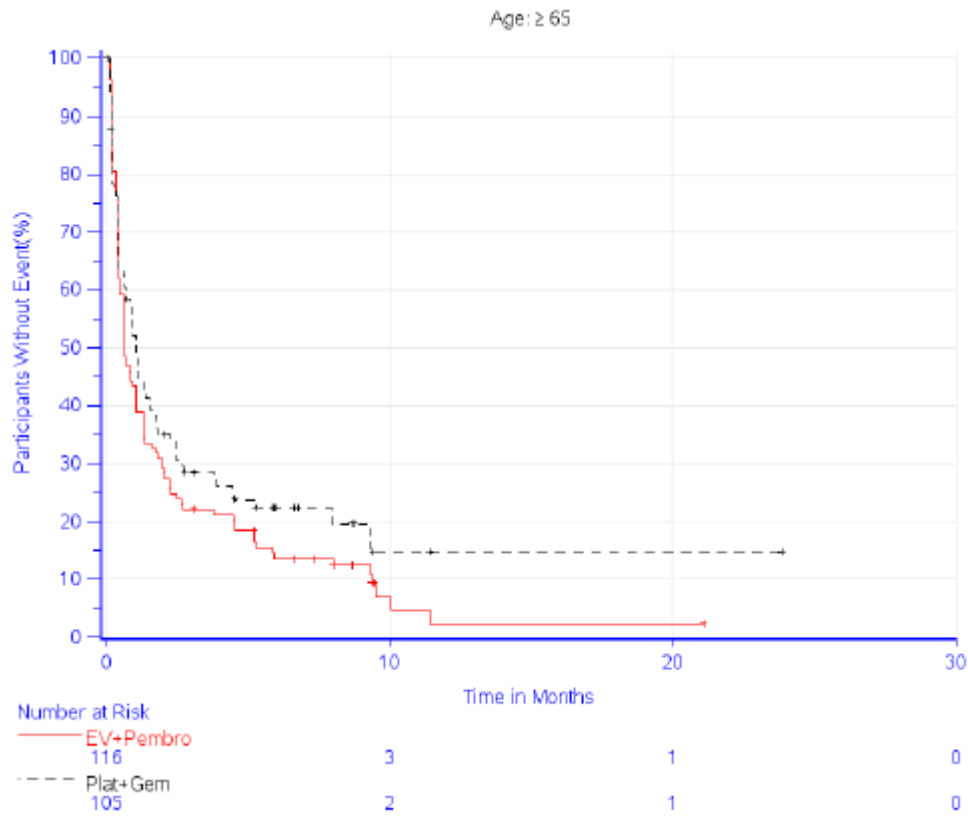


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

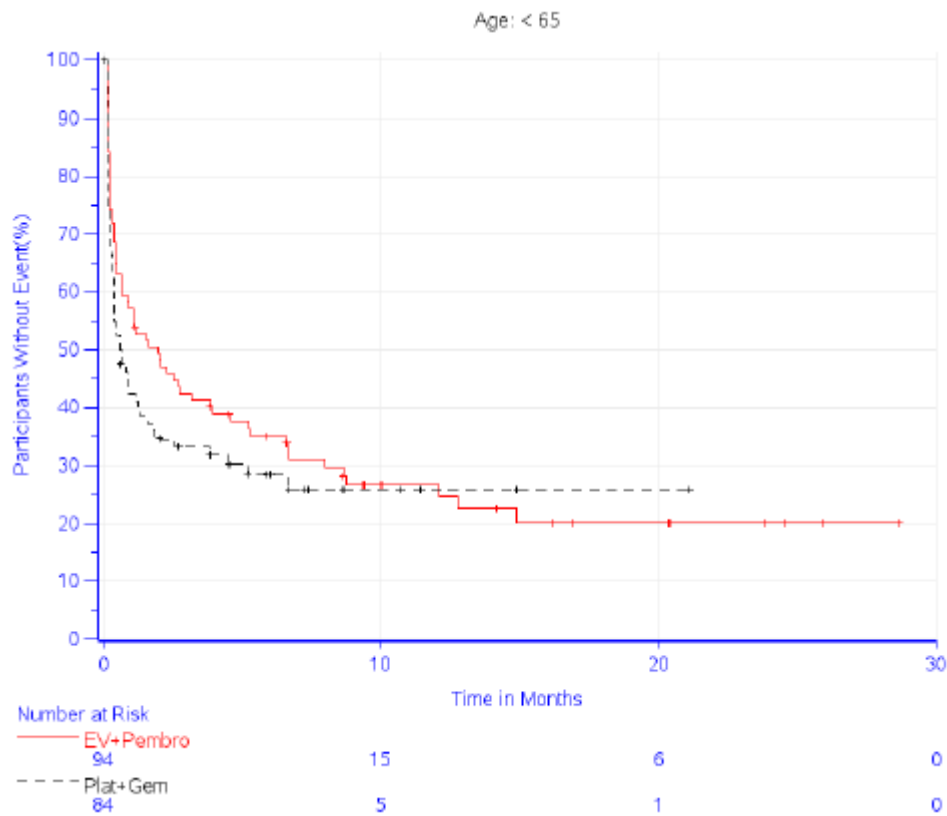


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

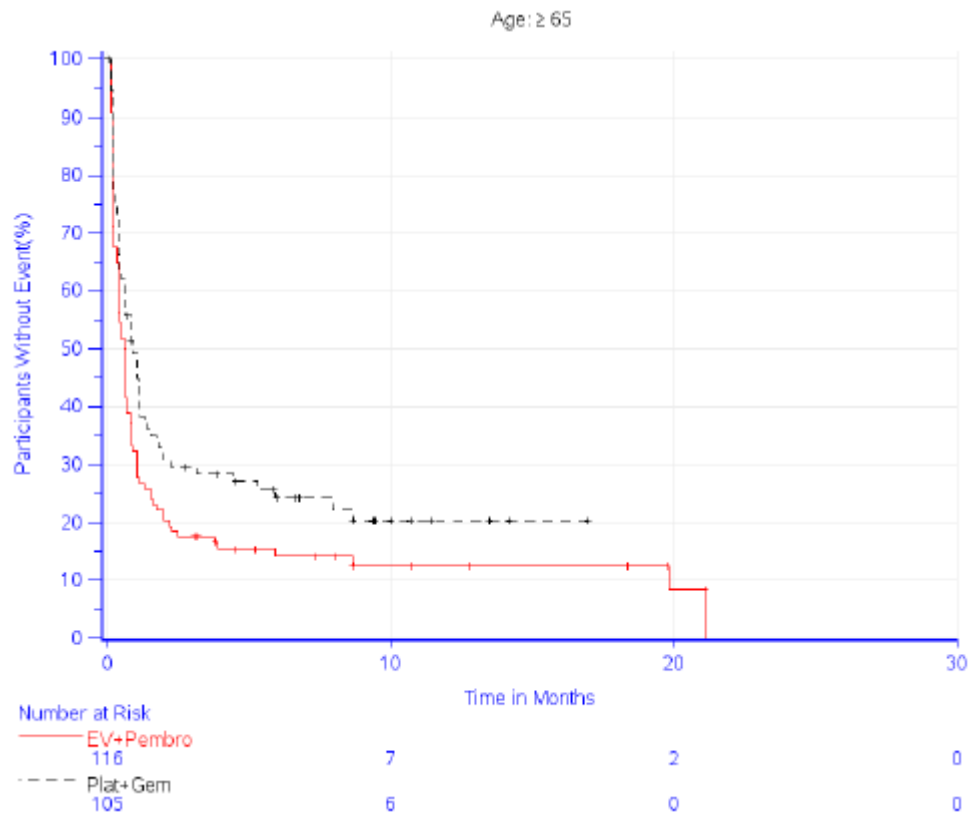


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

A.1.4 Nebenwirkungen

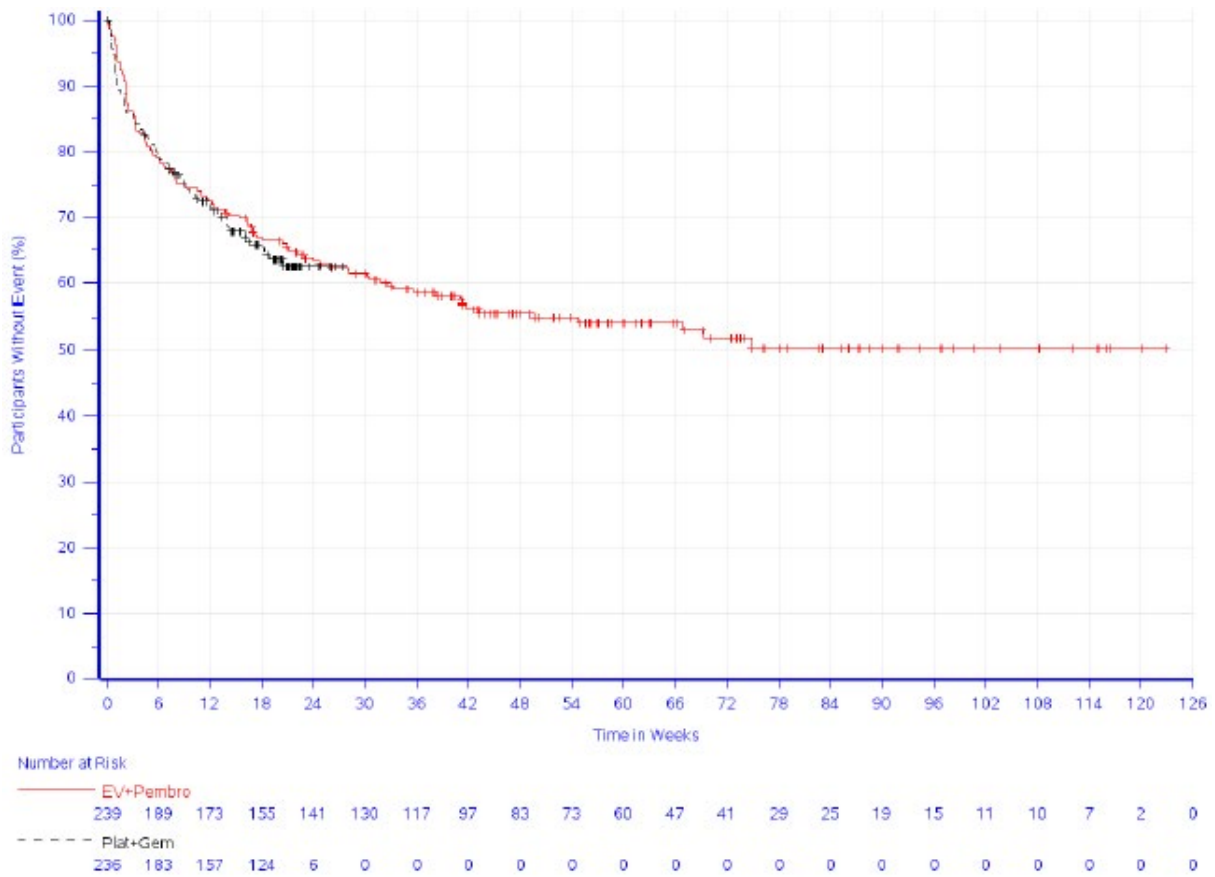


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39,
 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

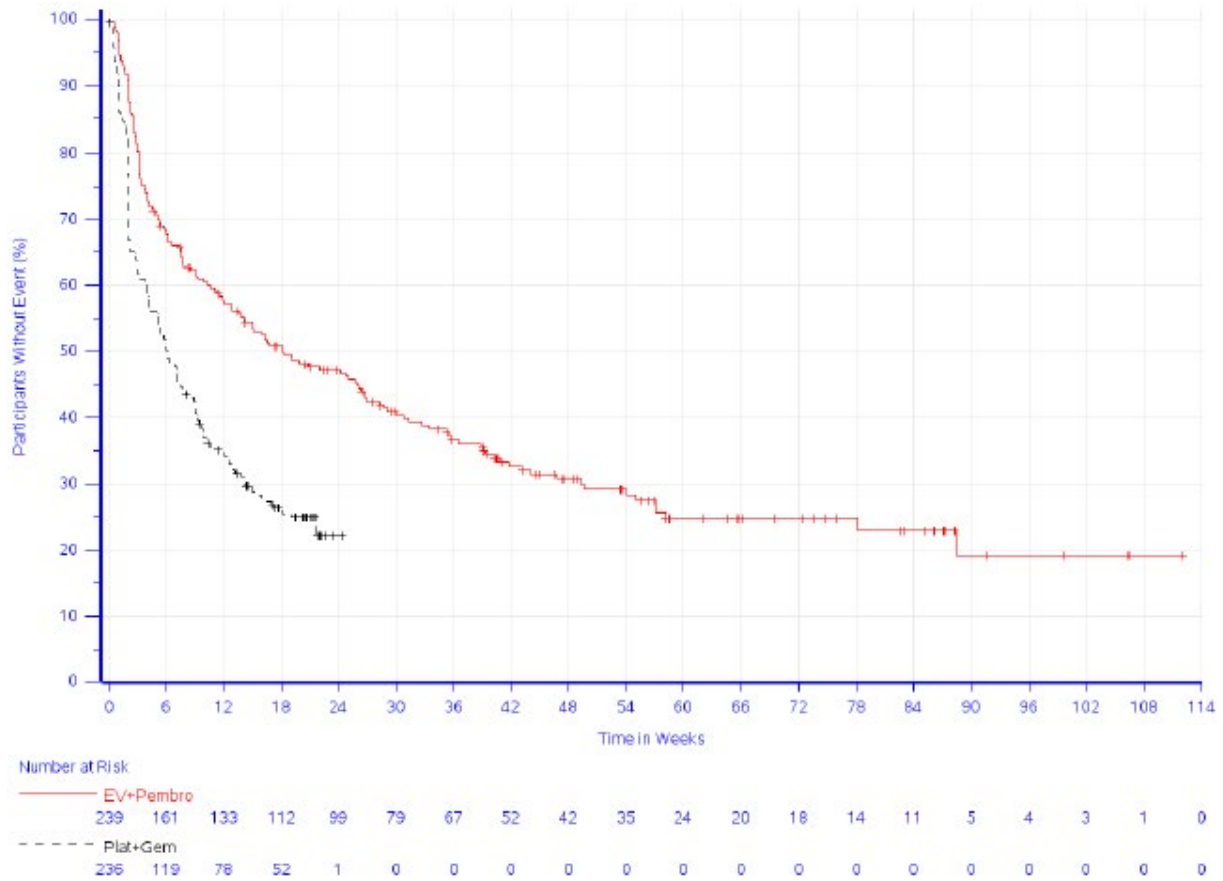


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

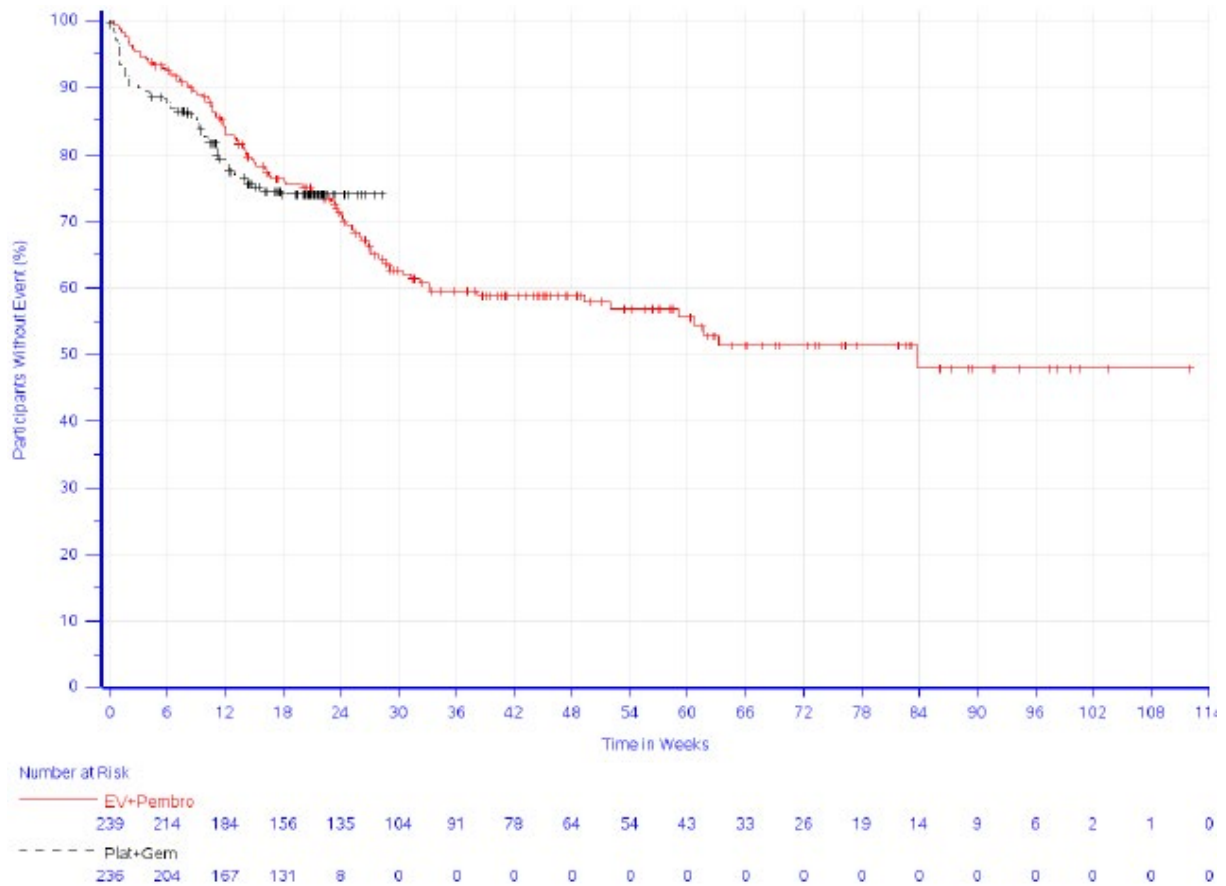


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

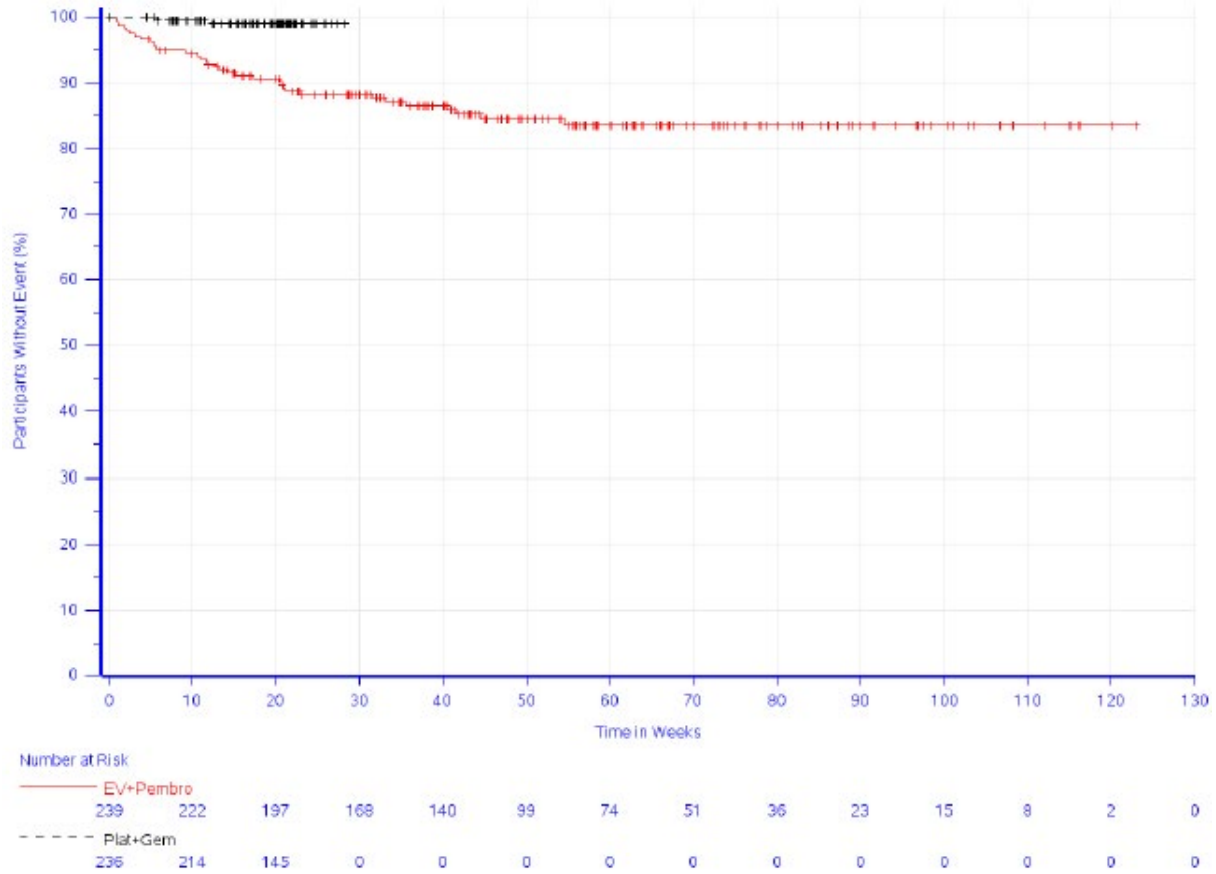


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

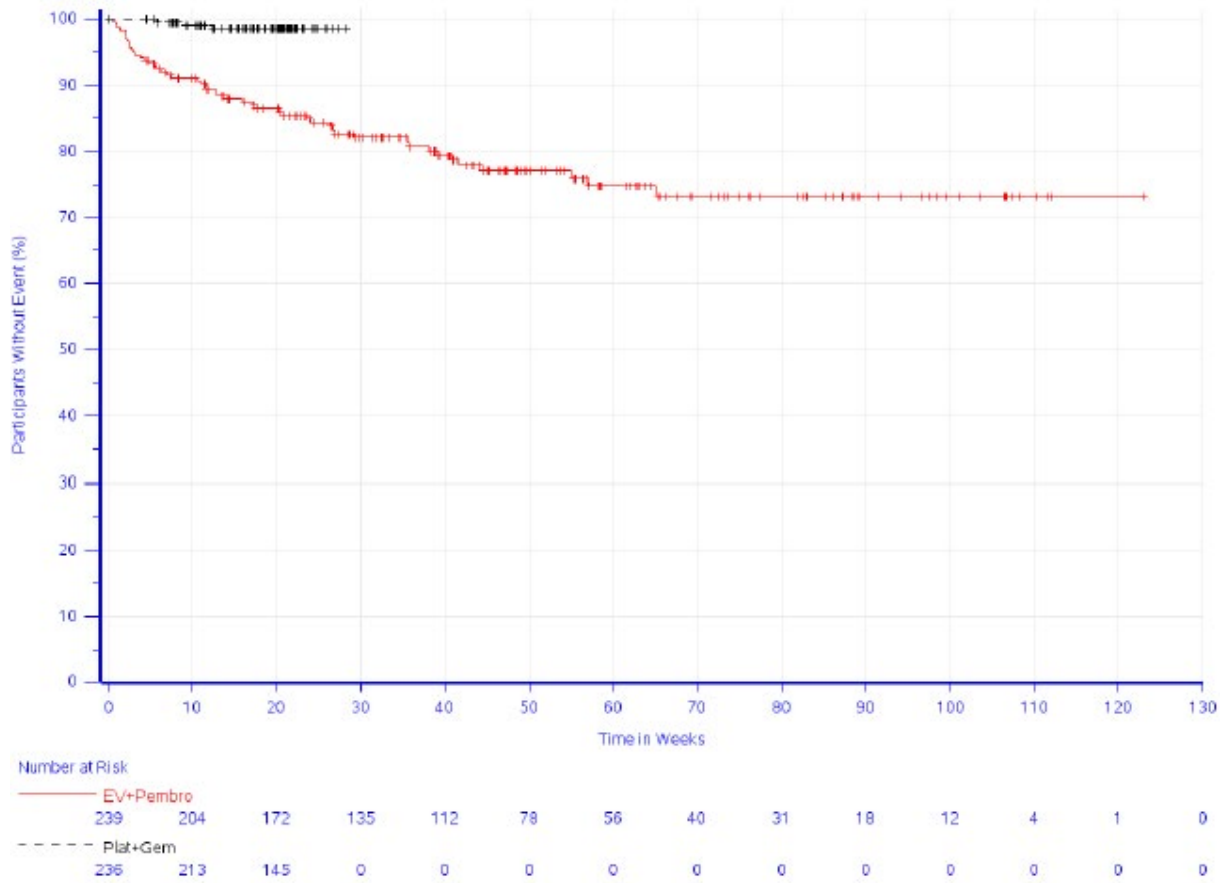


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

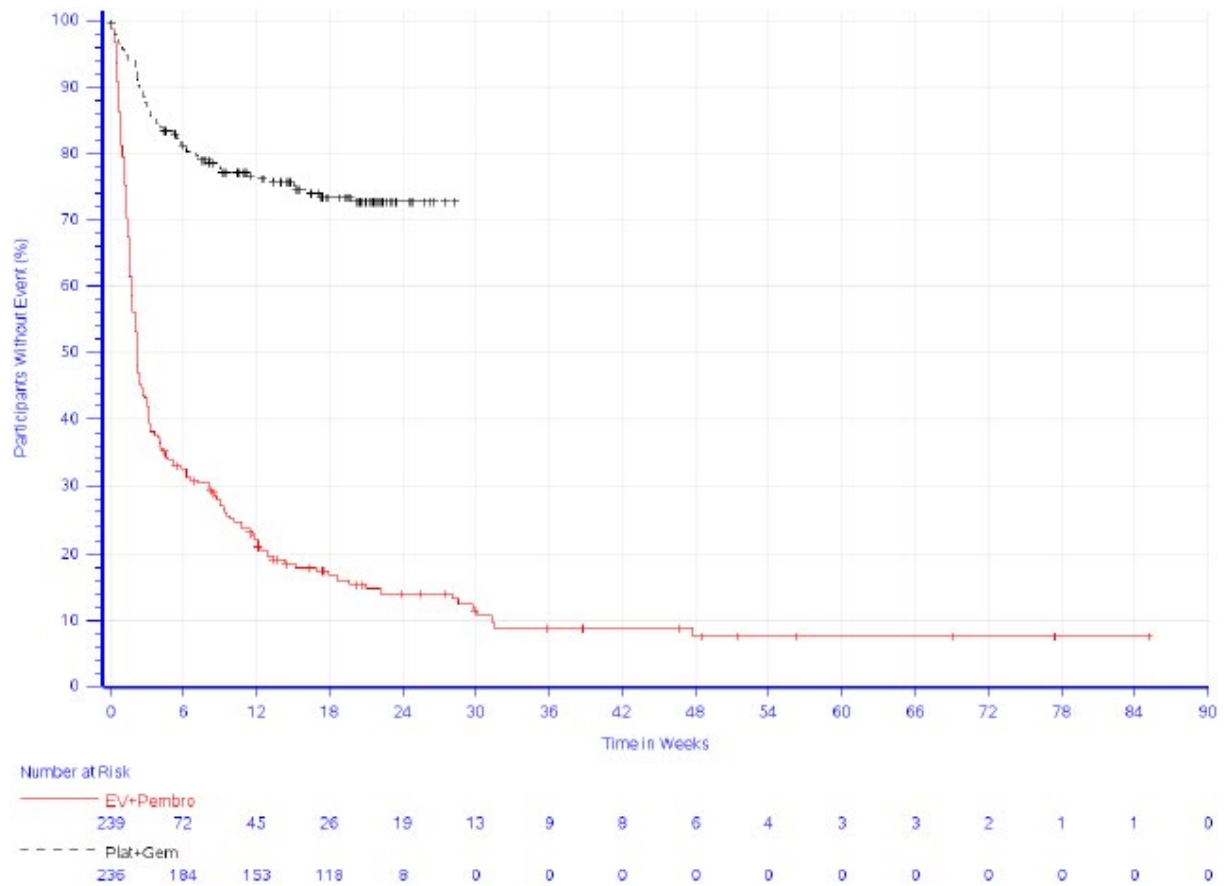


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

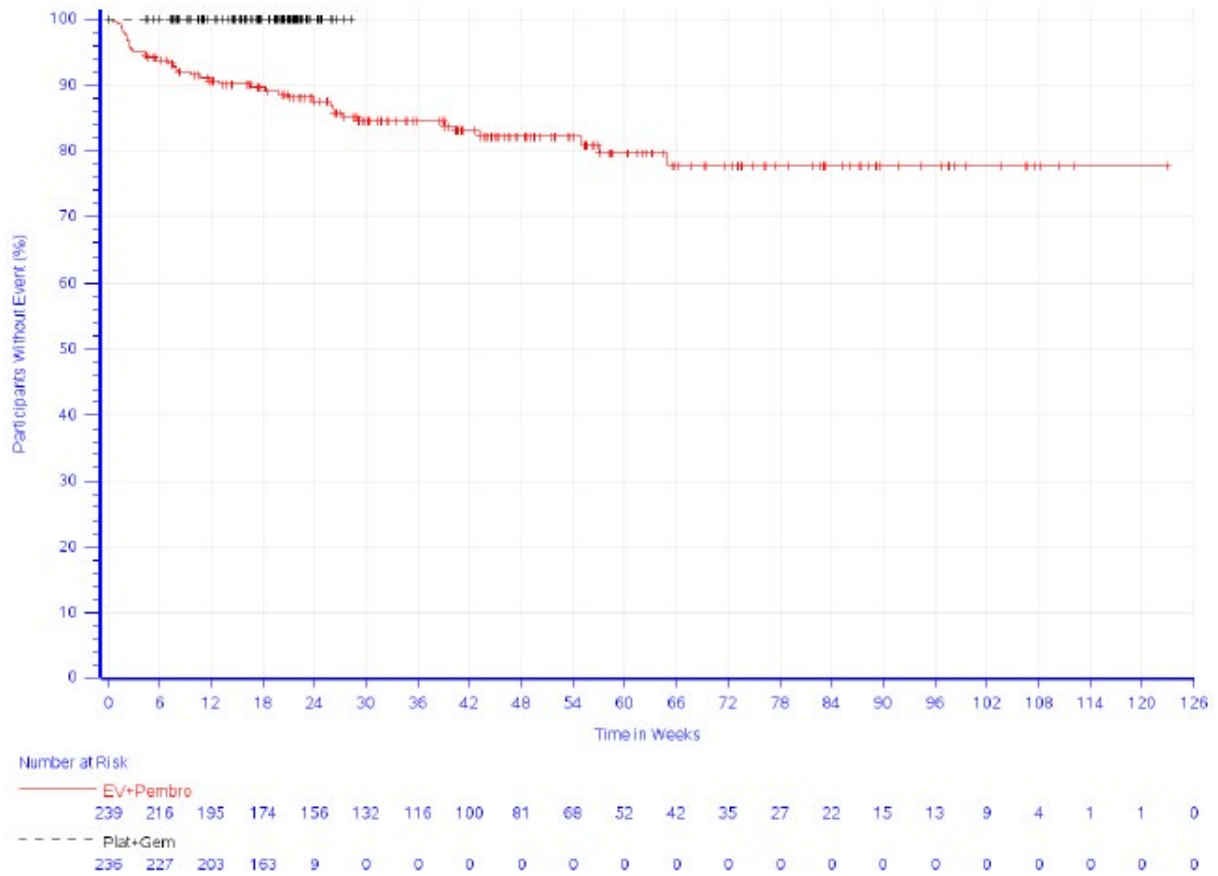


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung

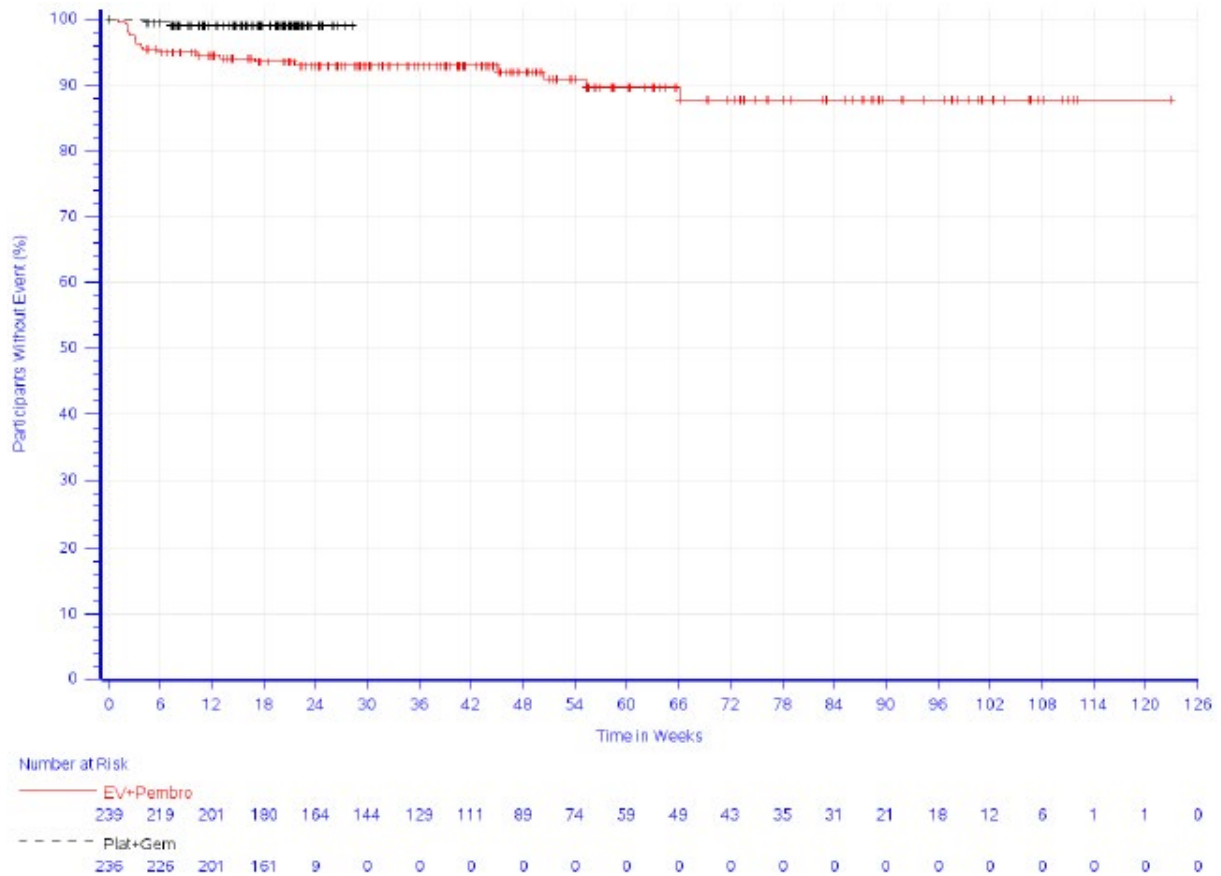


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

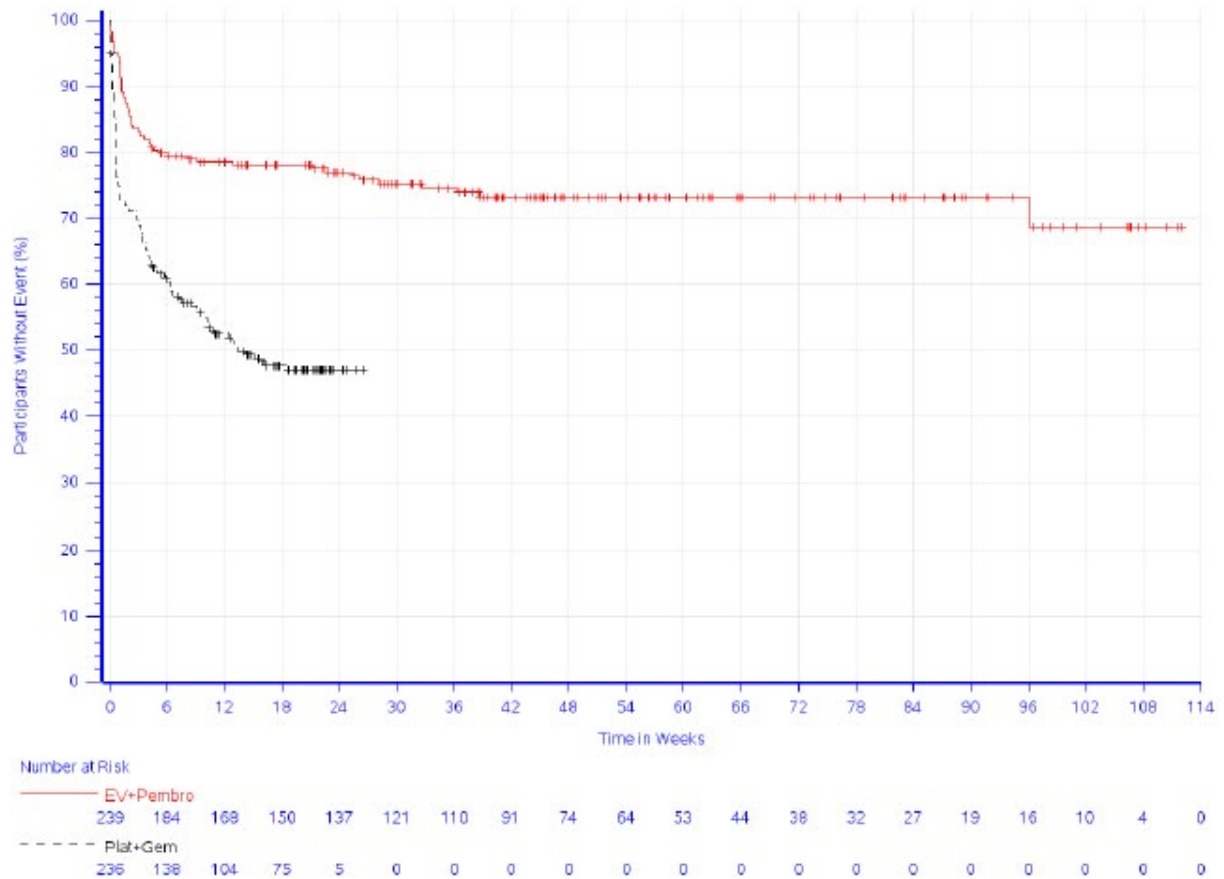


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

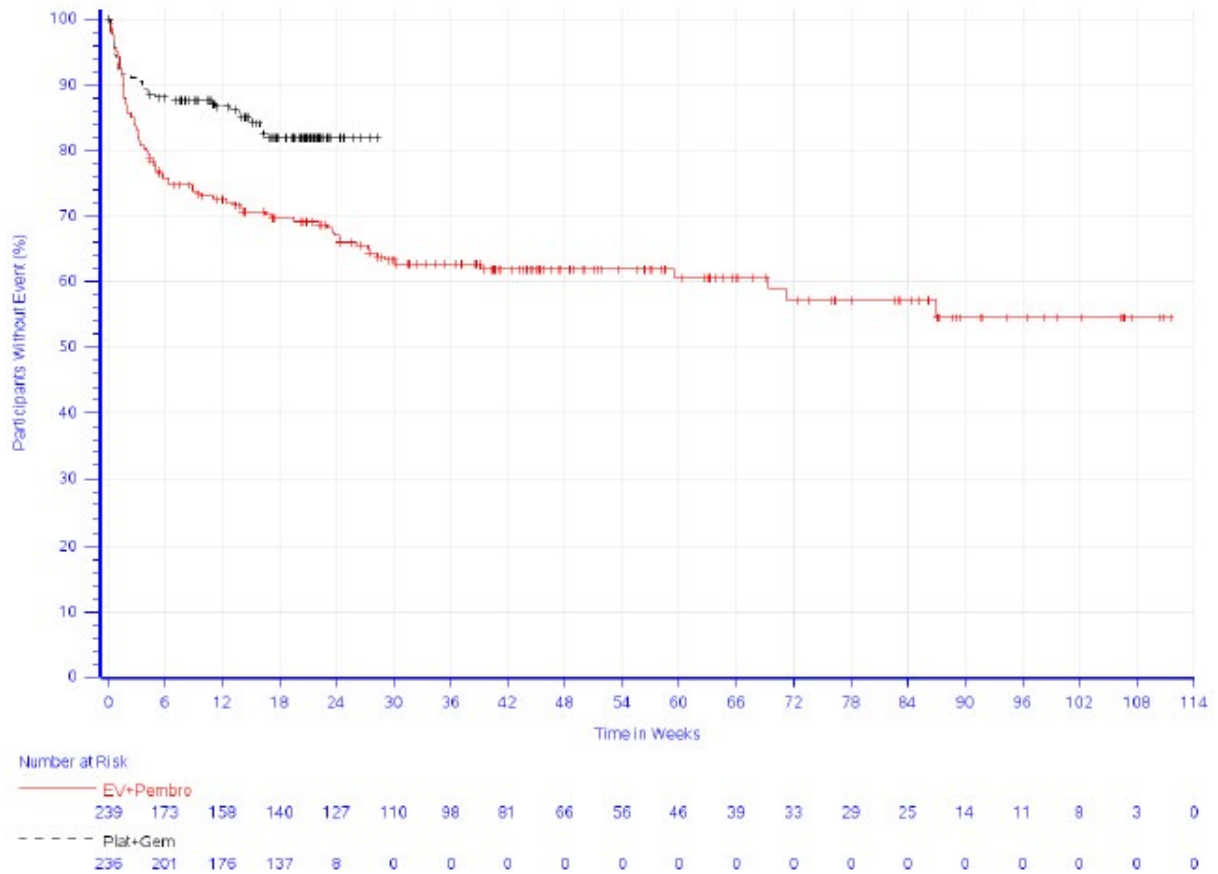


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

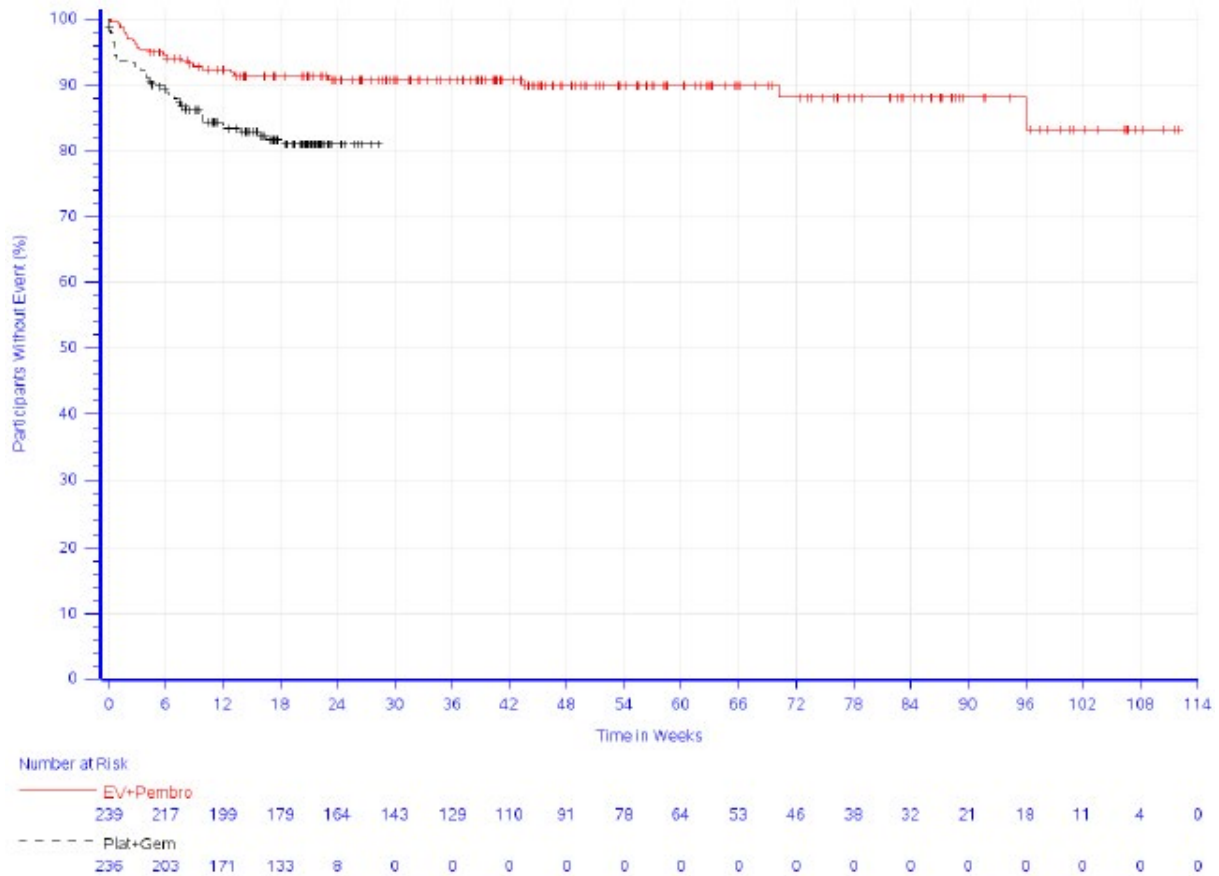


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

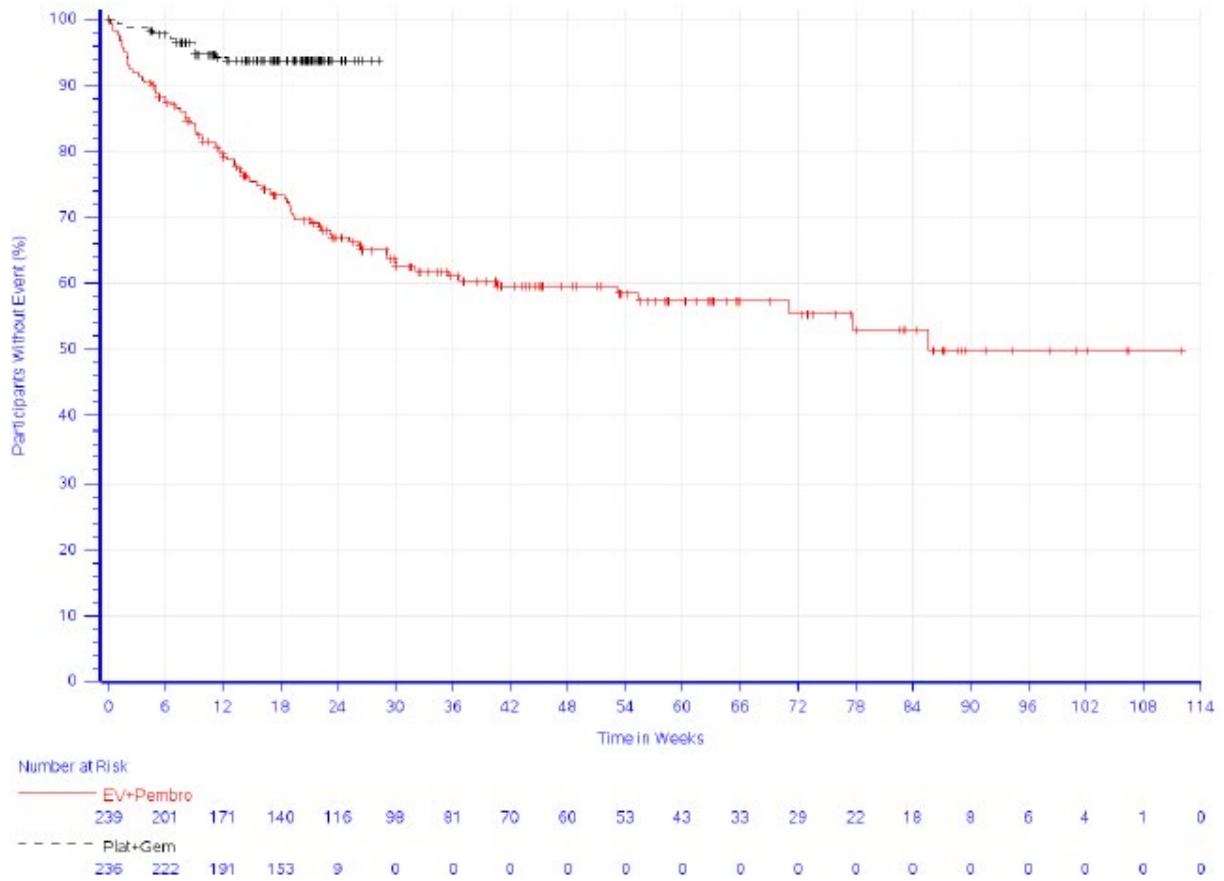


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

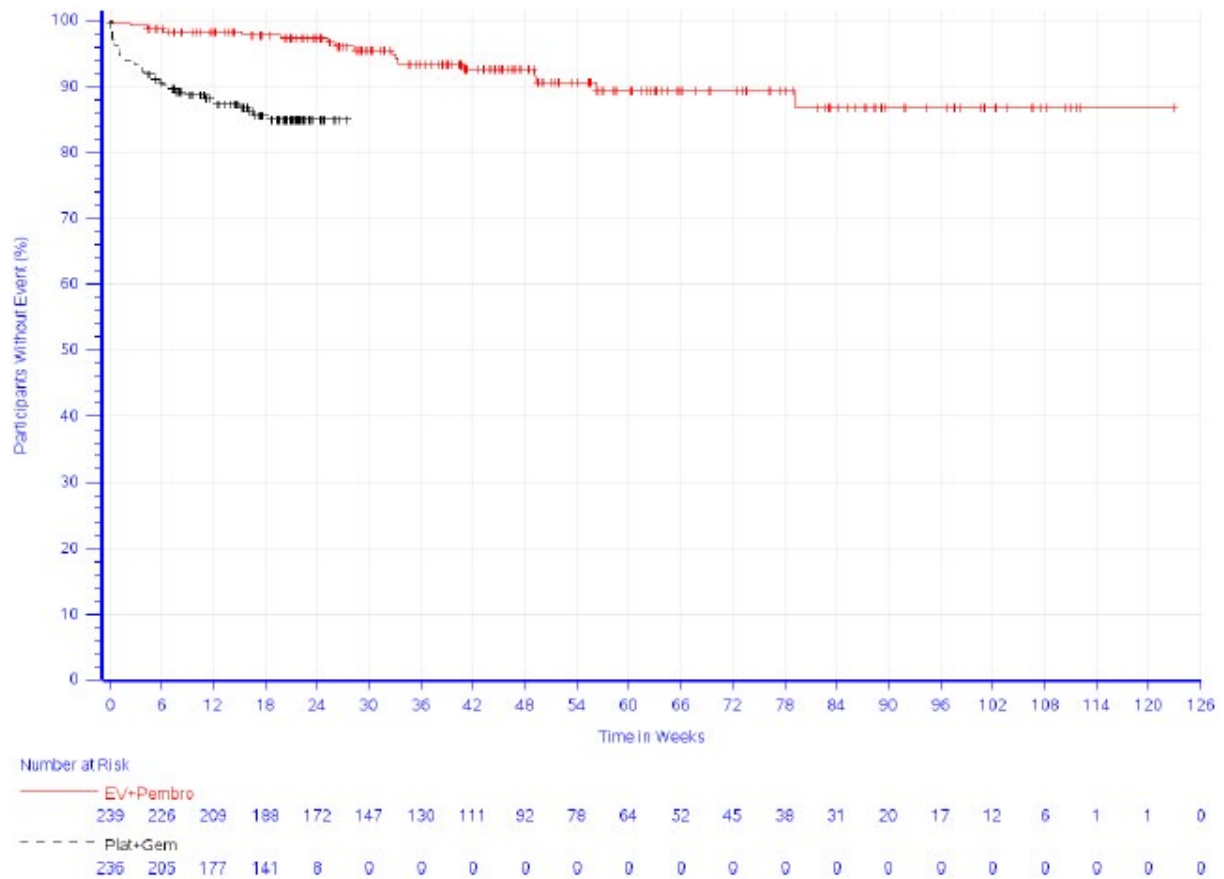


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

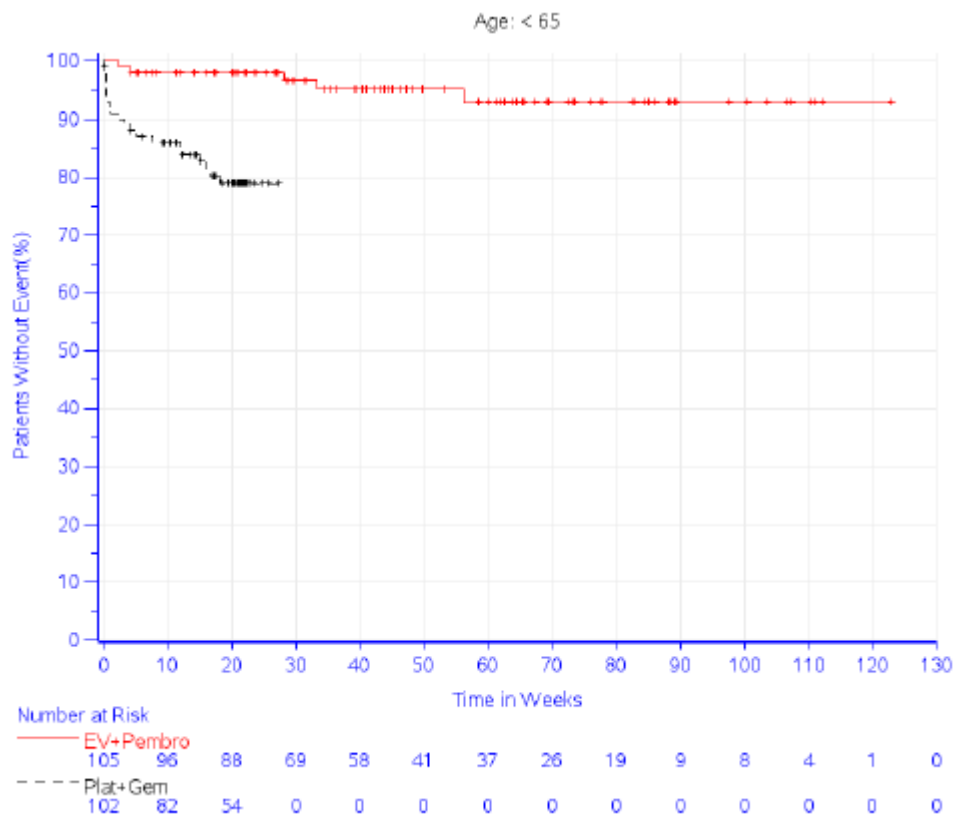


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

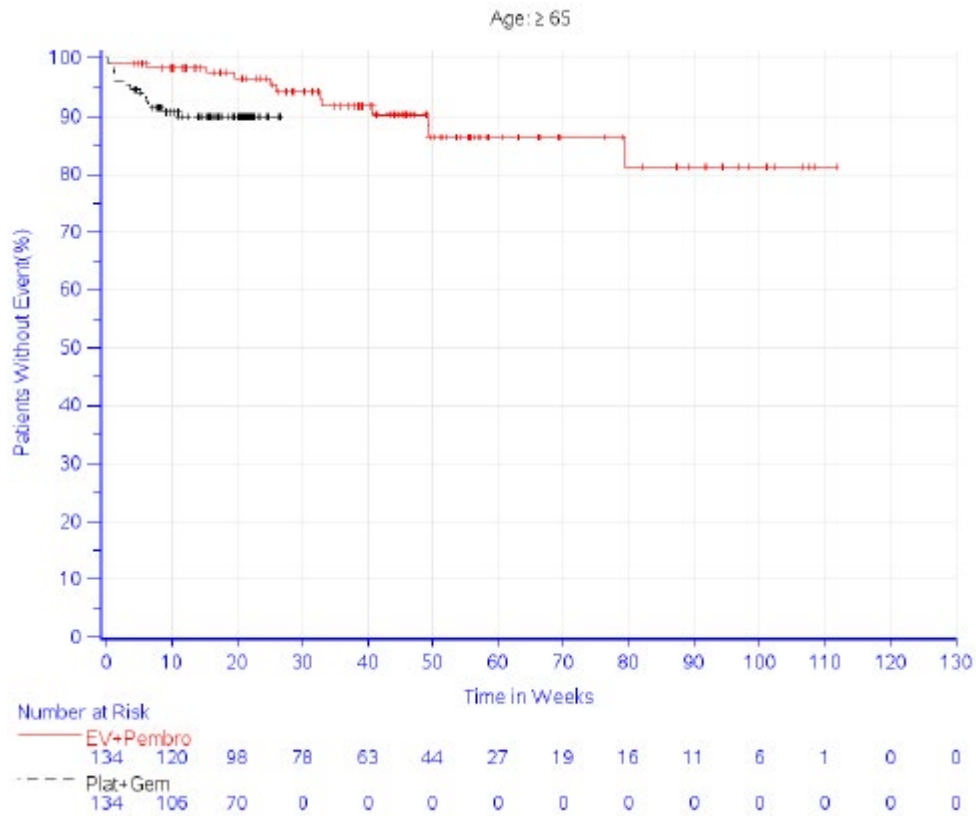


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

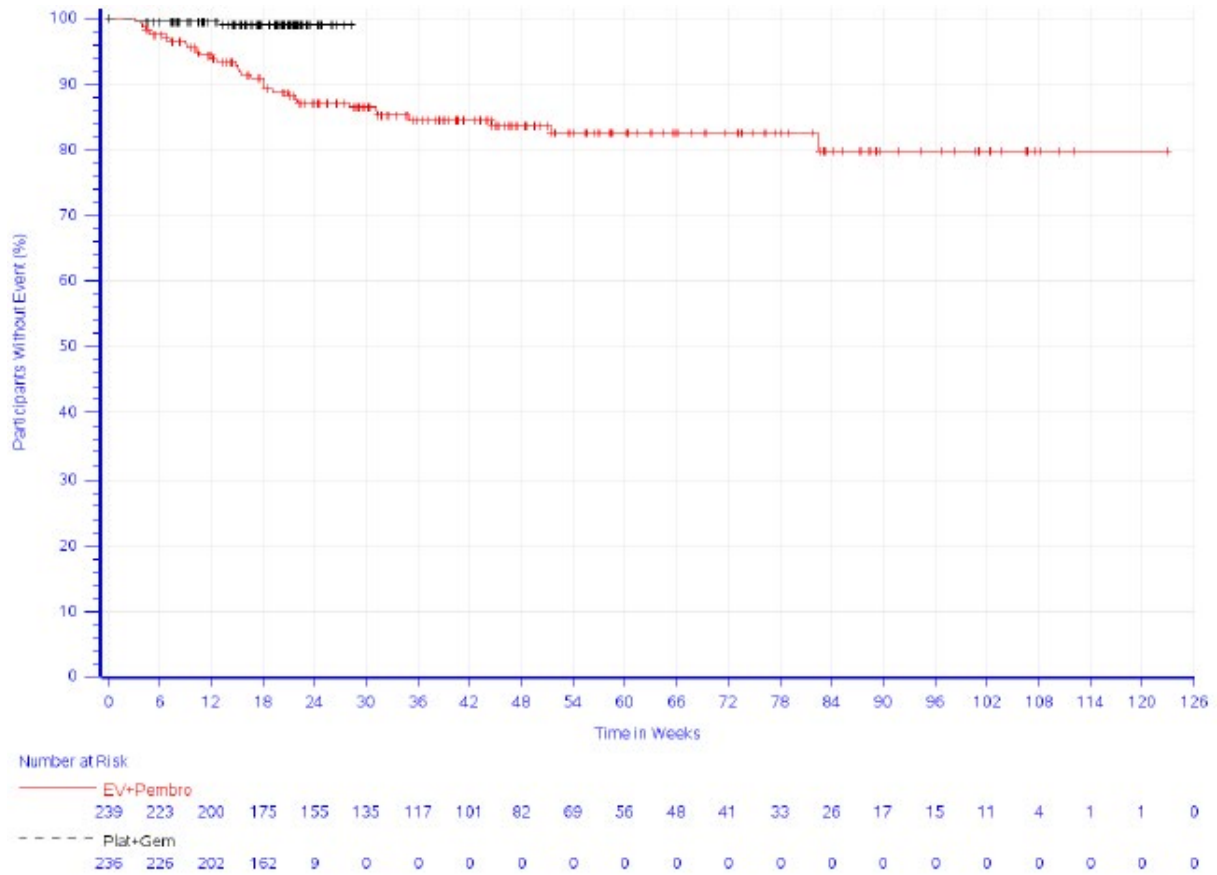


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

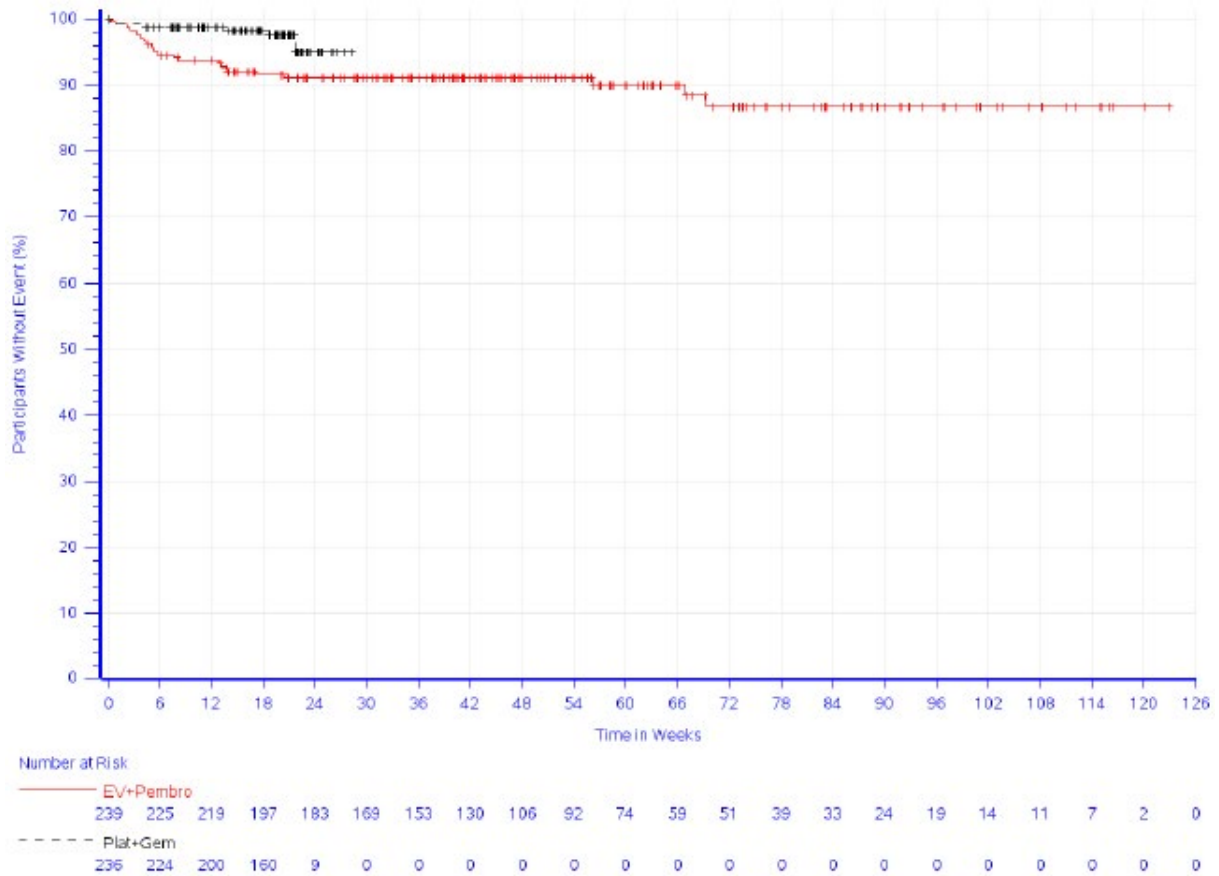


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

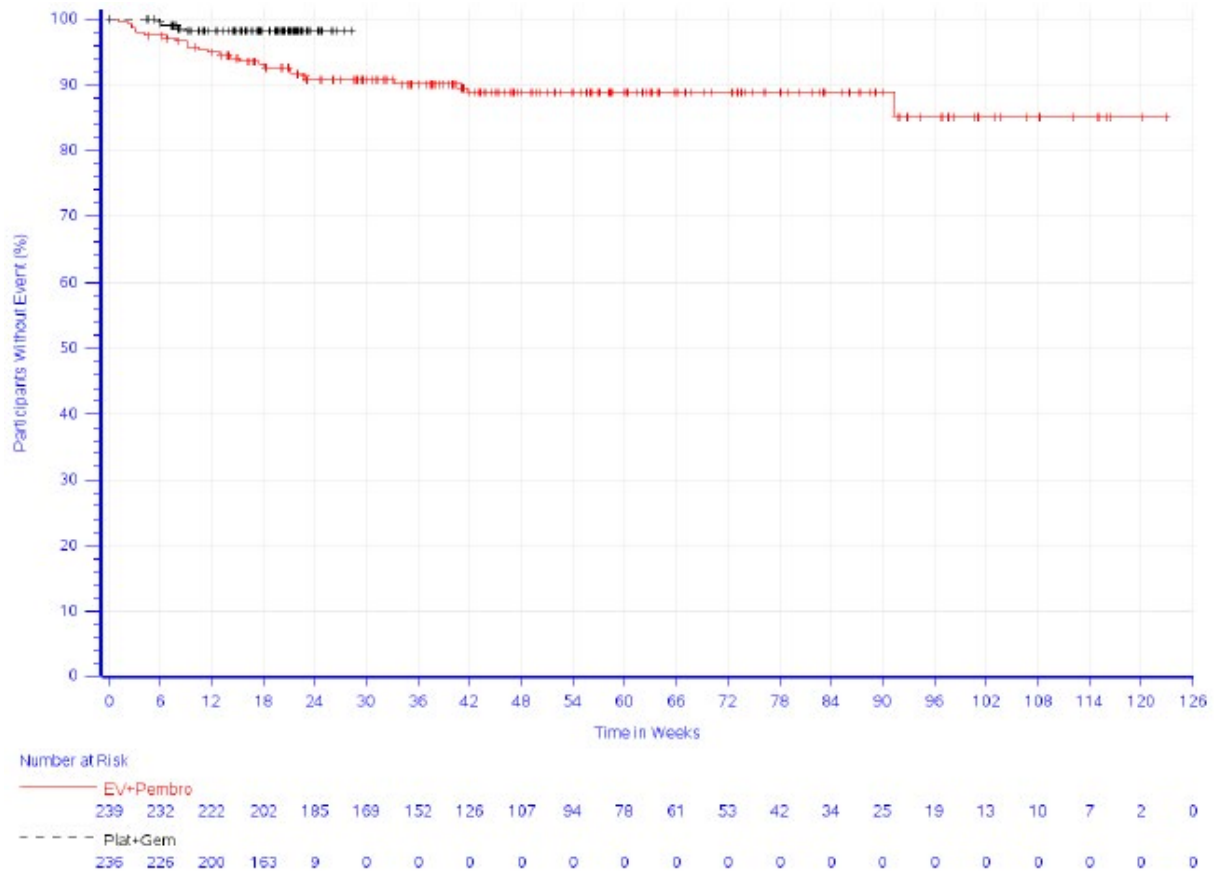


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

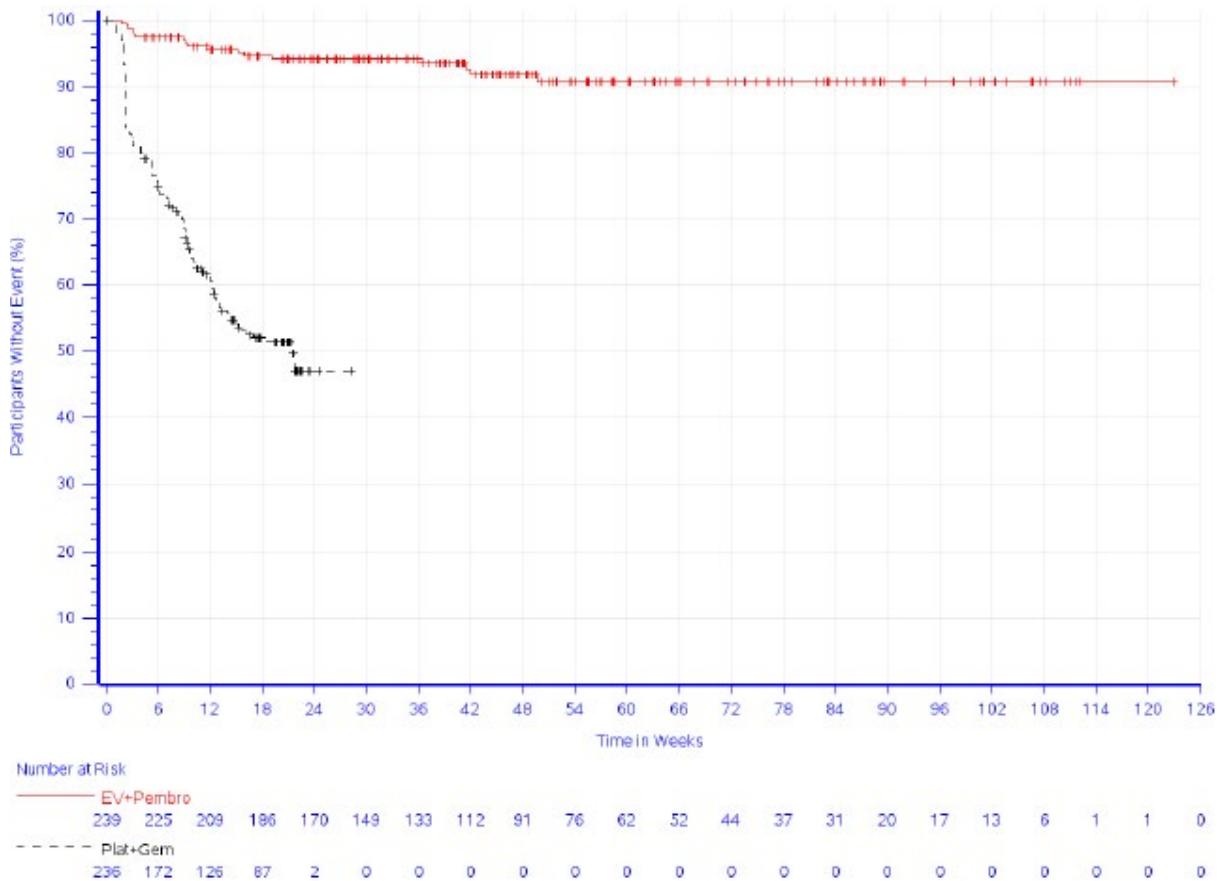


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

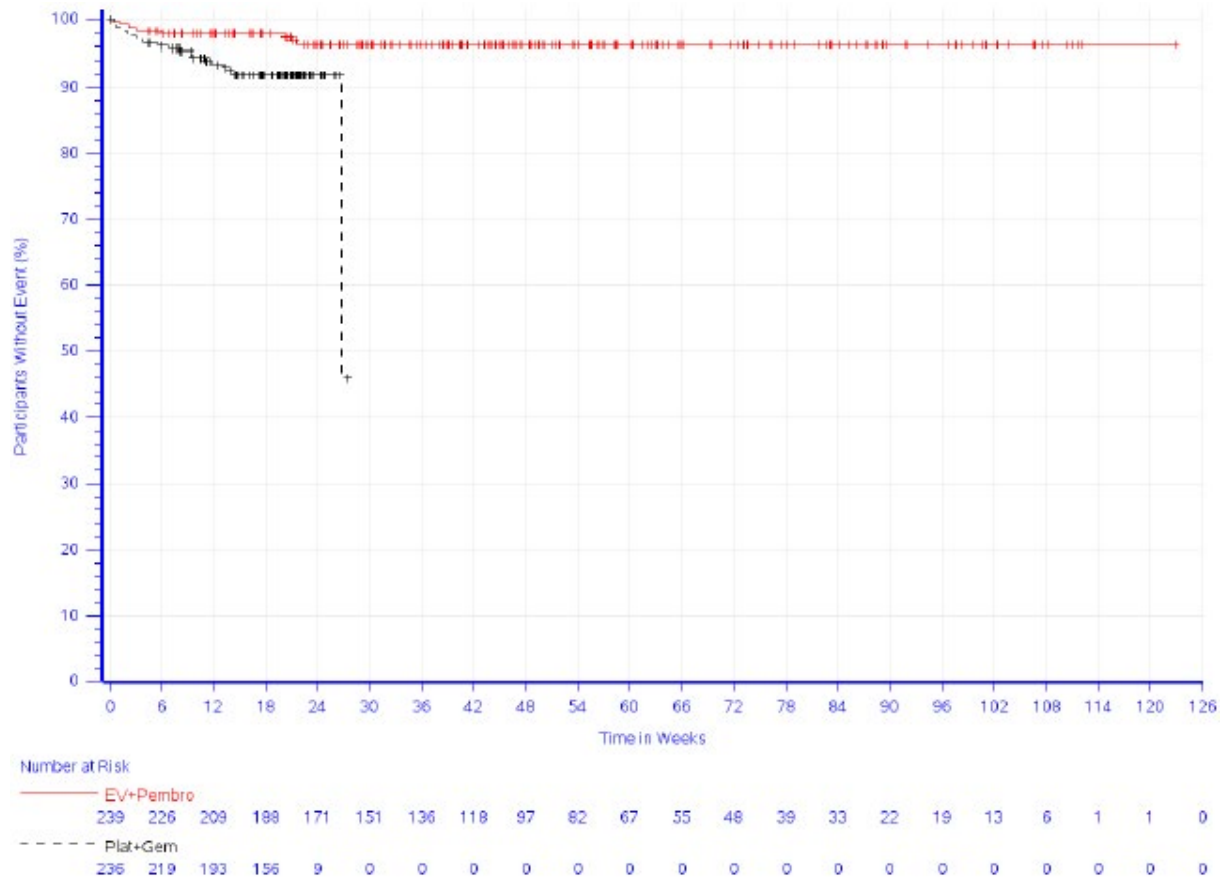


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

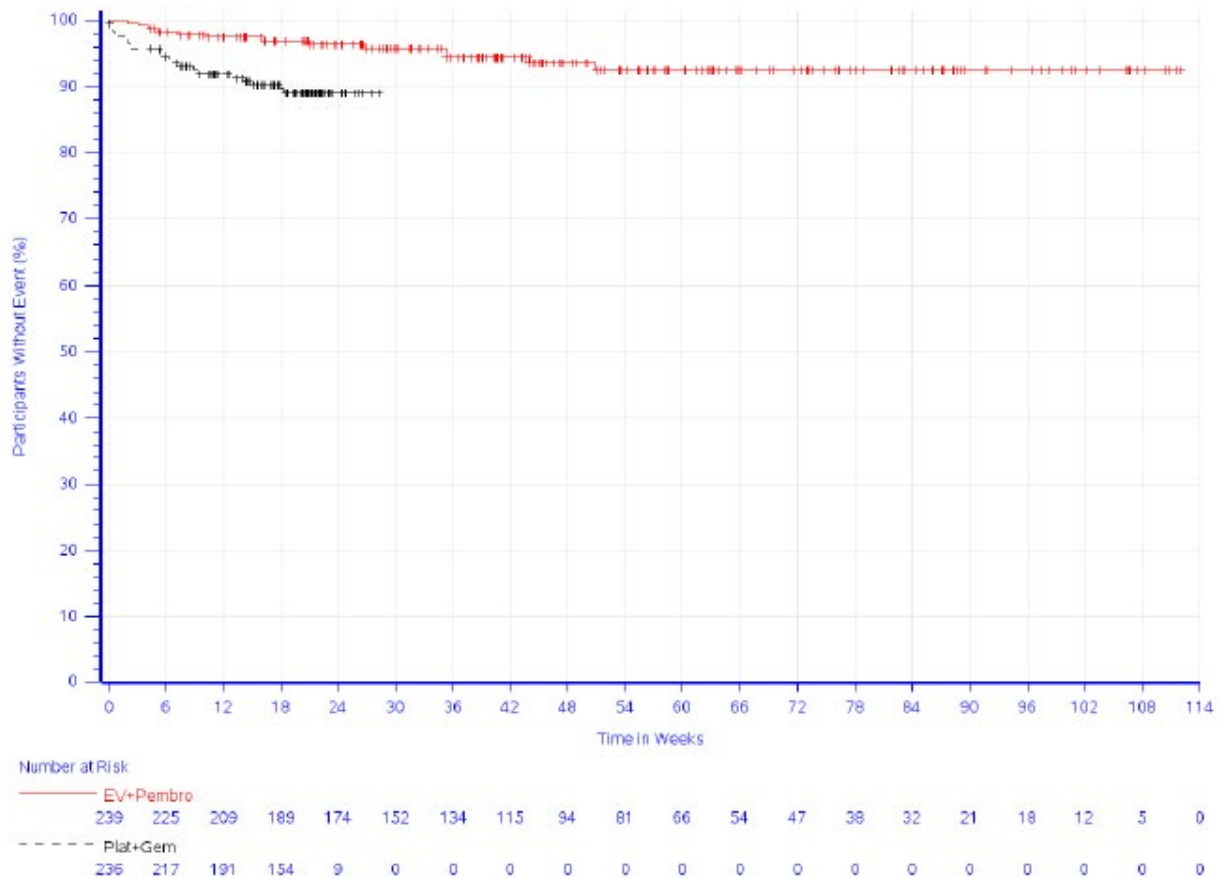


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

A.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist

A.2.1 Mortalität

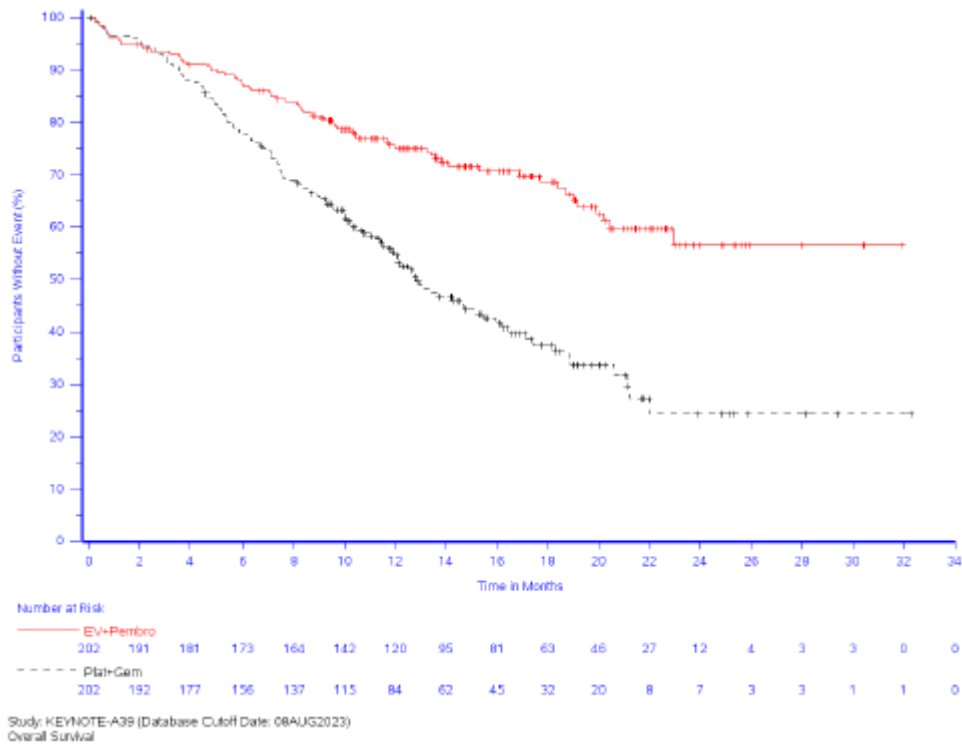


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

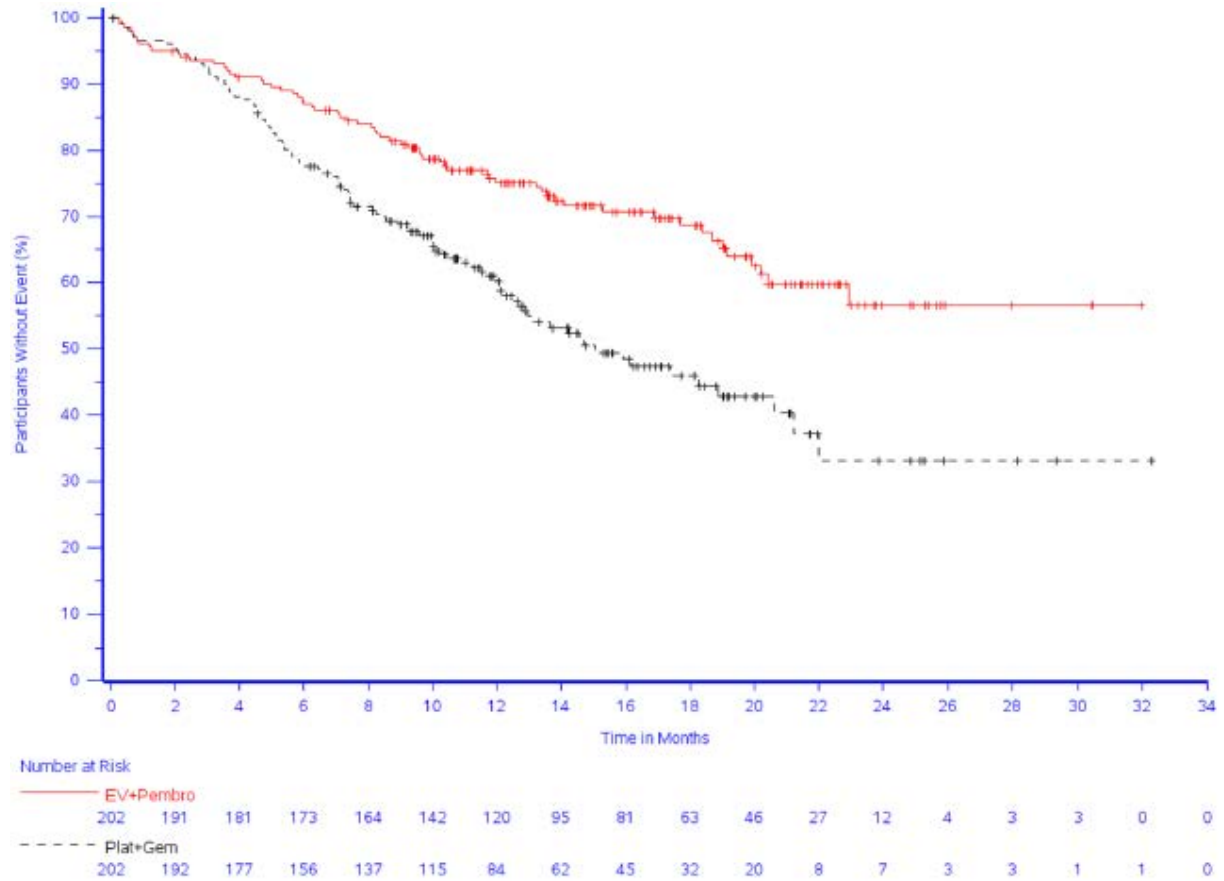


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

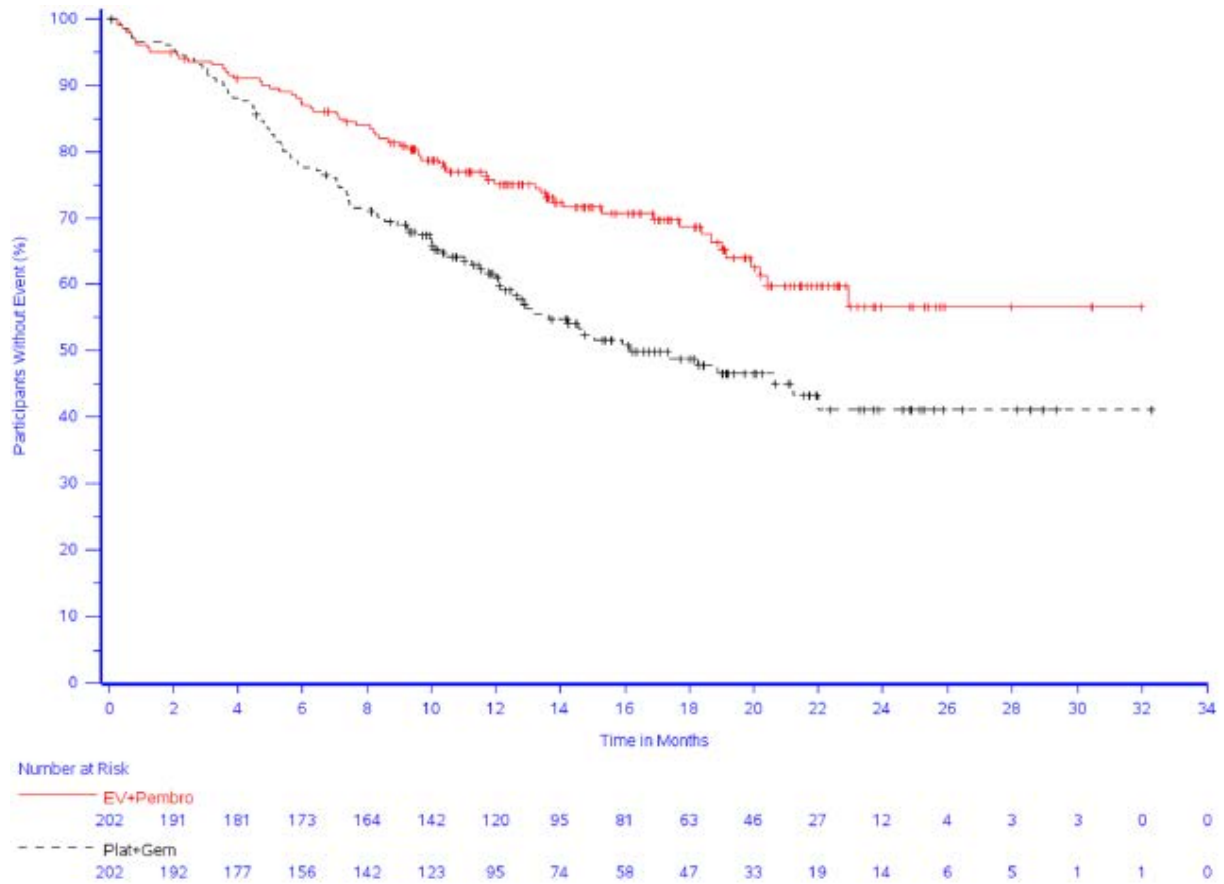


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

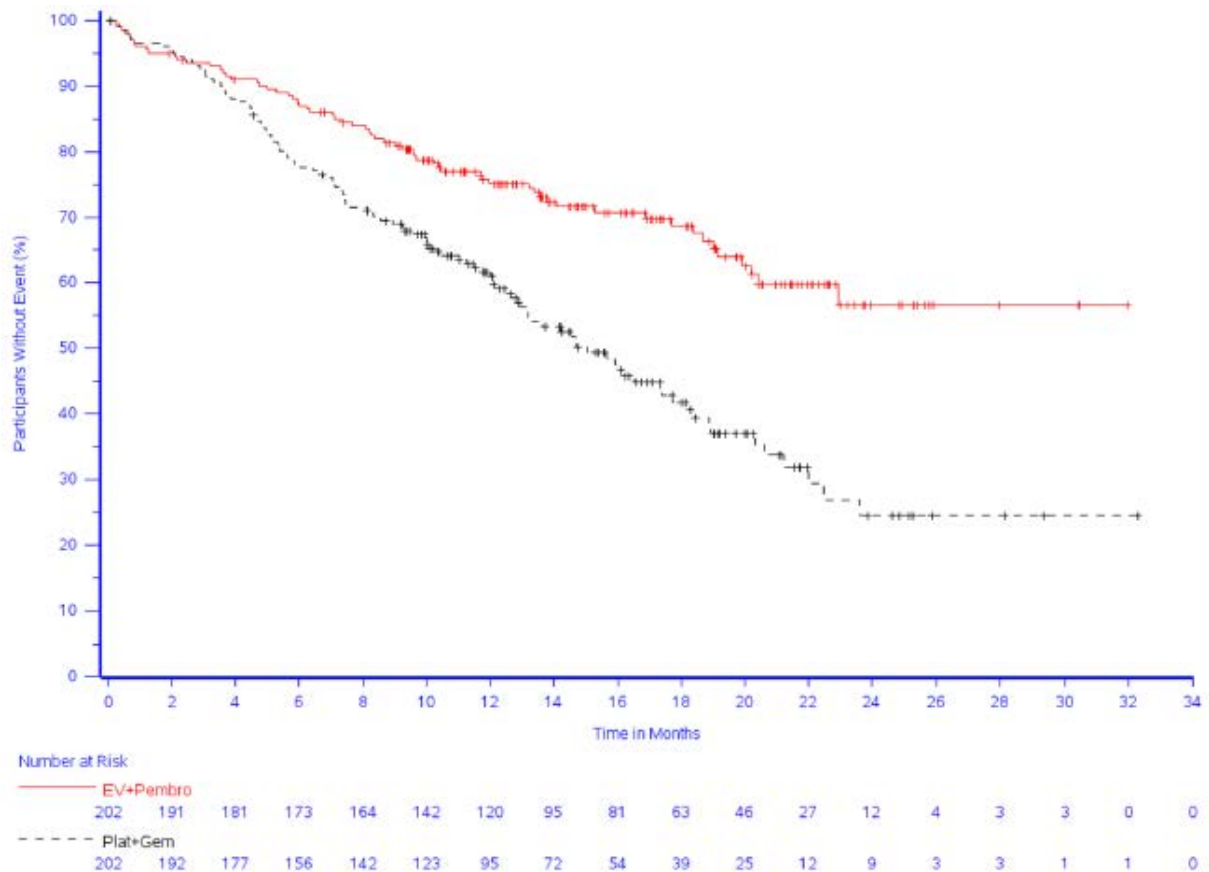


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

A.2.2 Morbidität

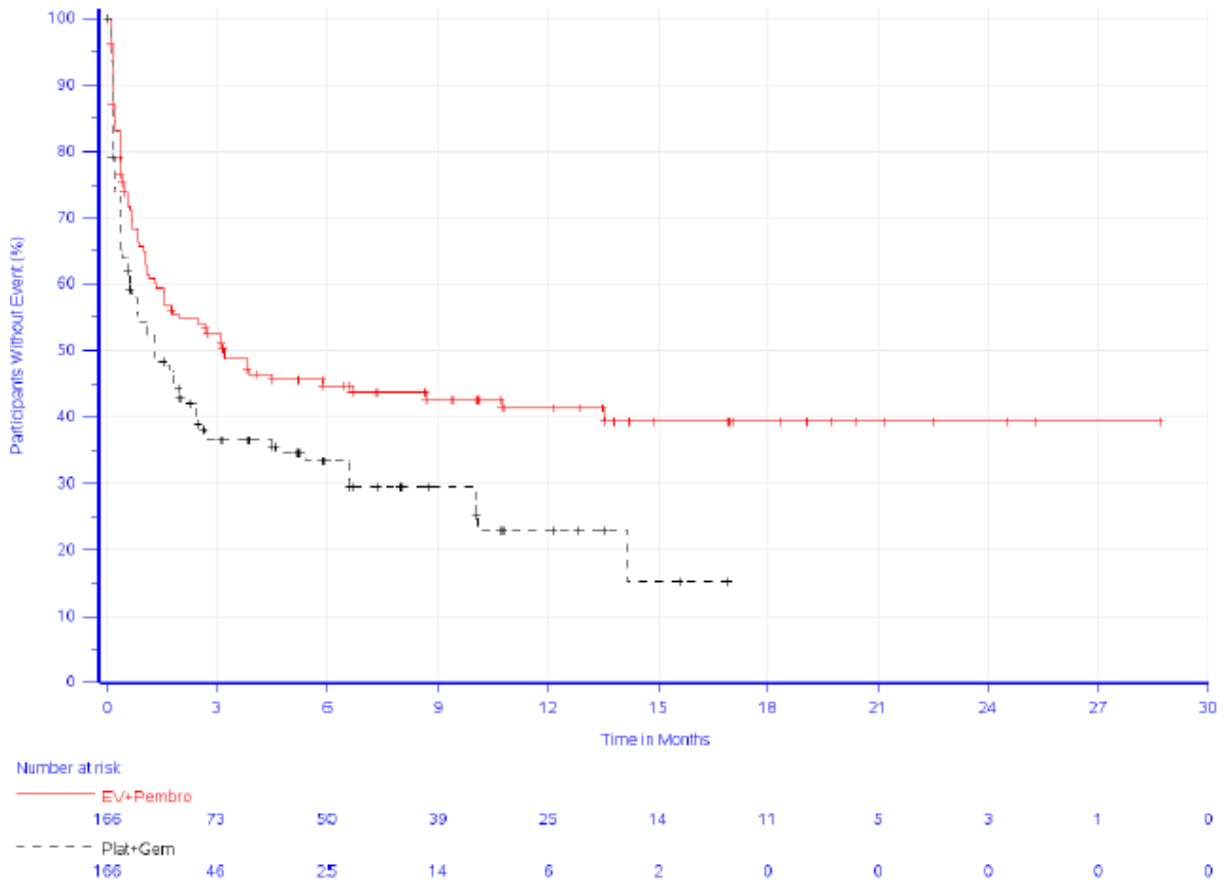


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

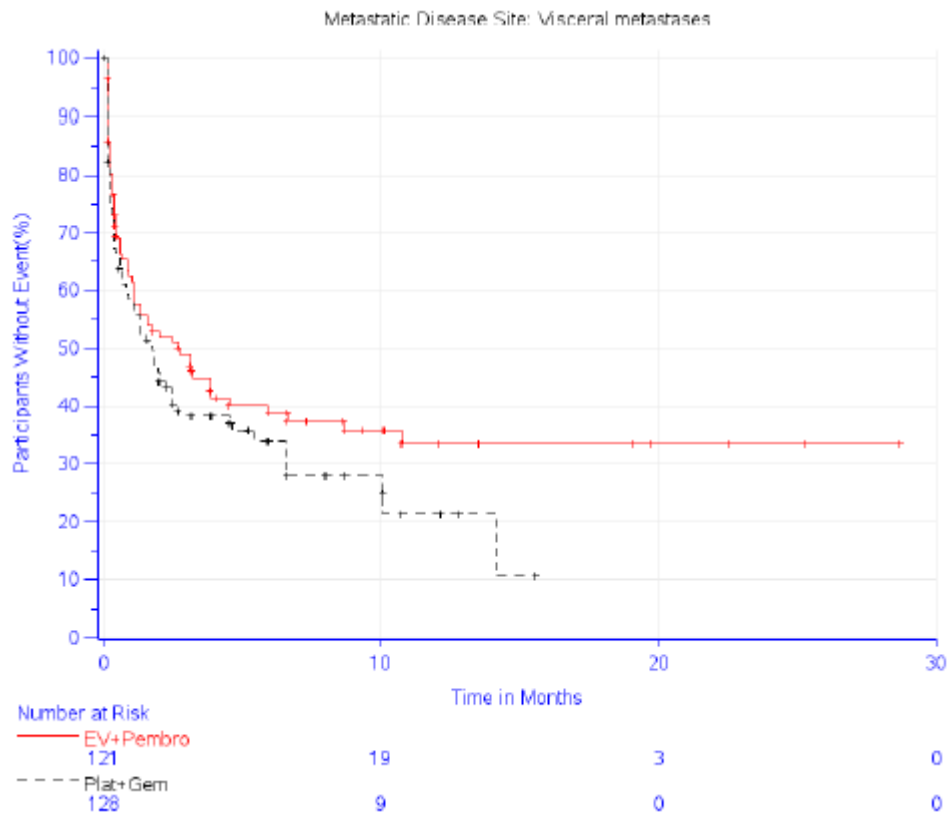


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

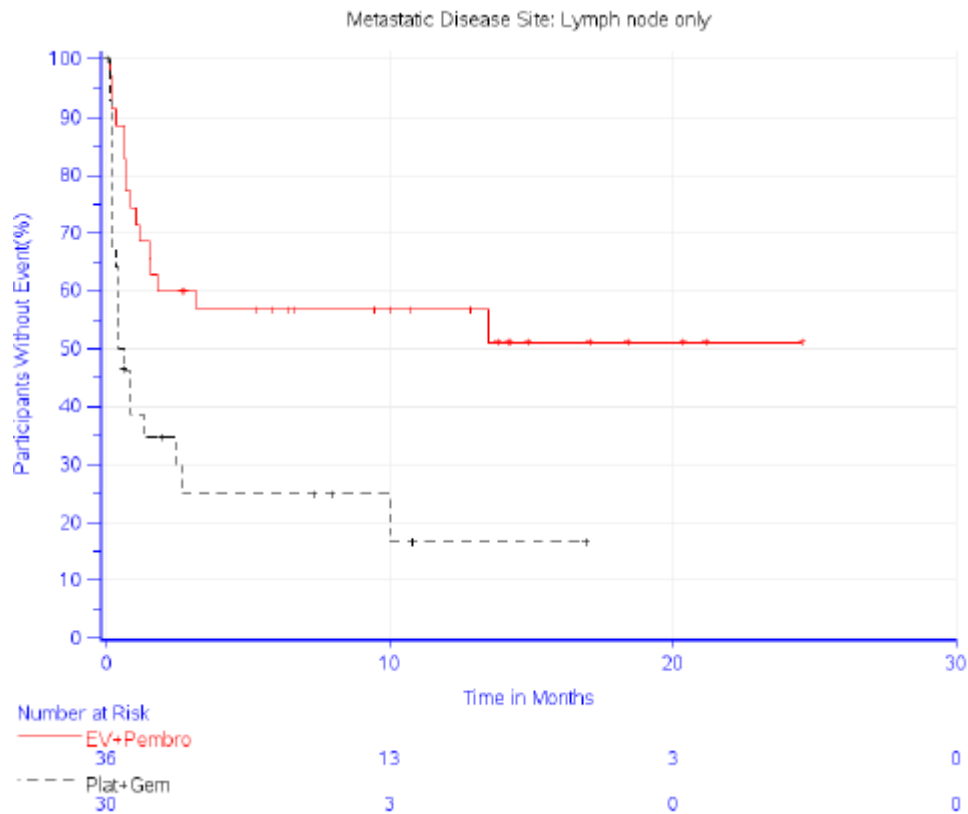


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

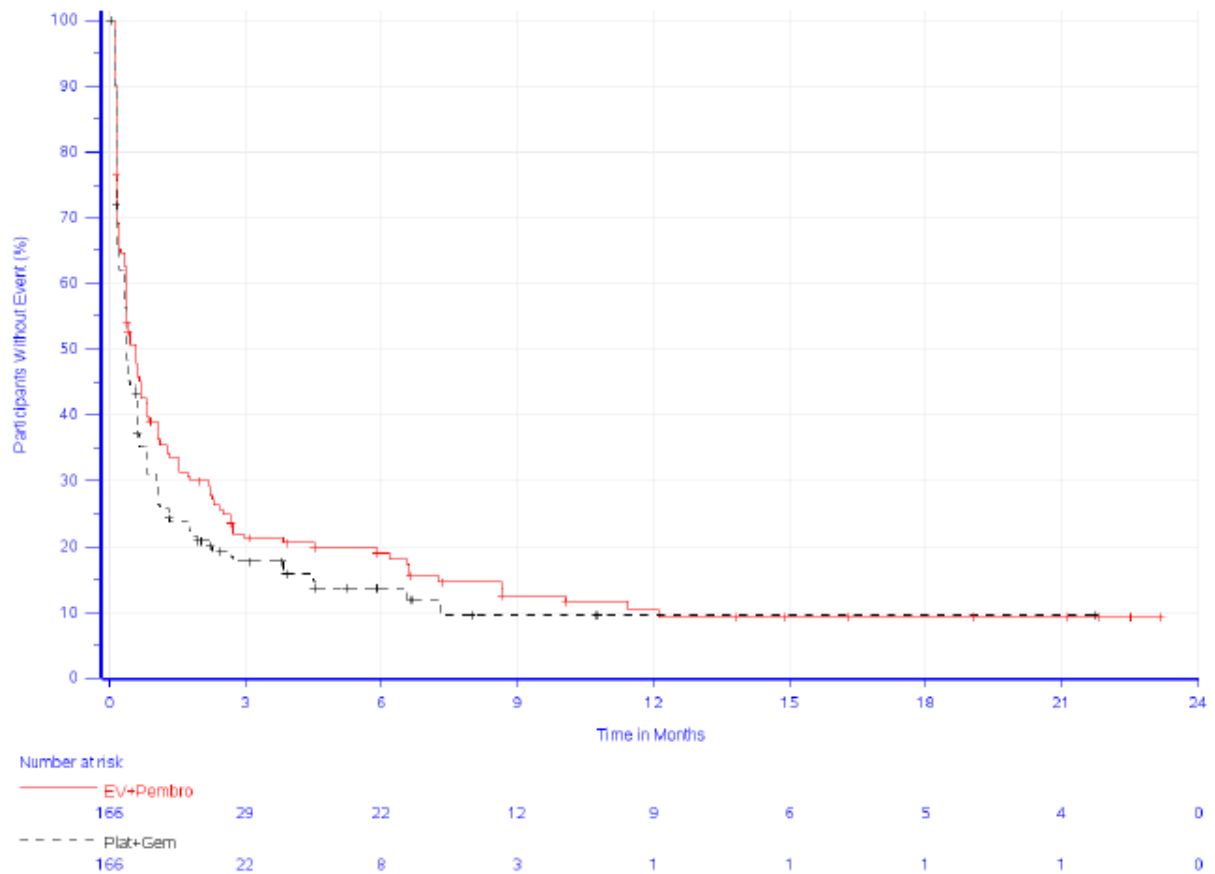


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

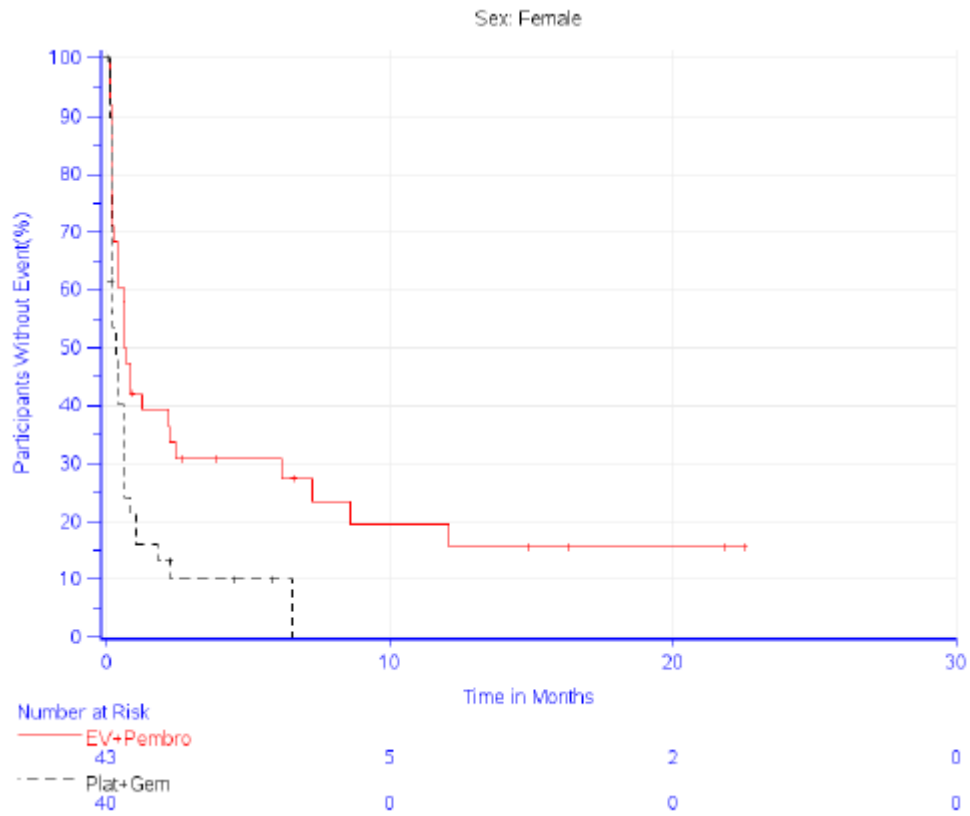


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

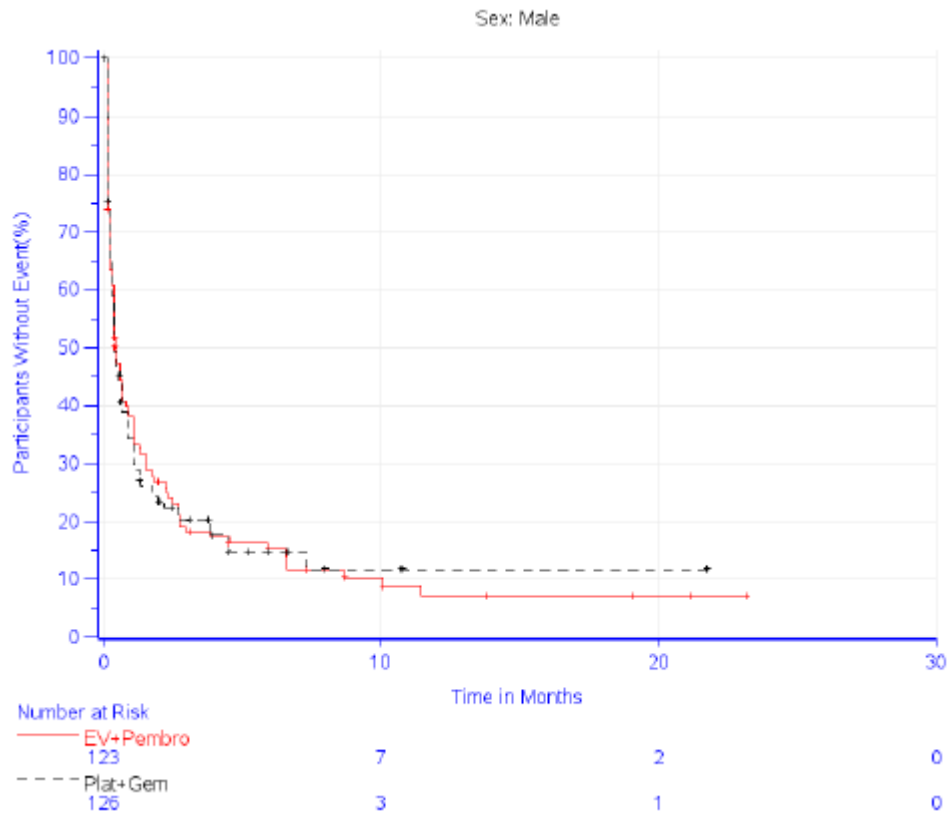


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

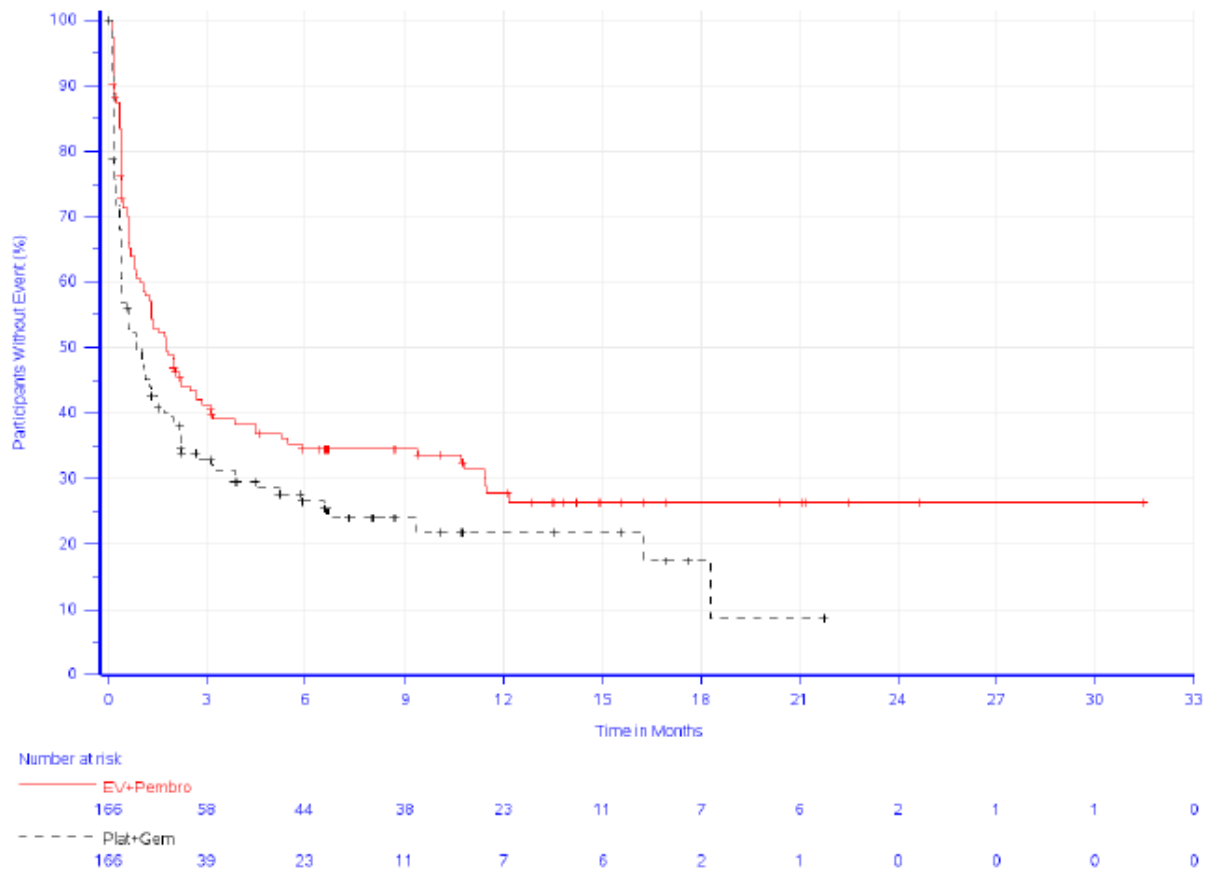


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

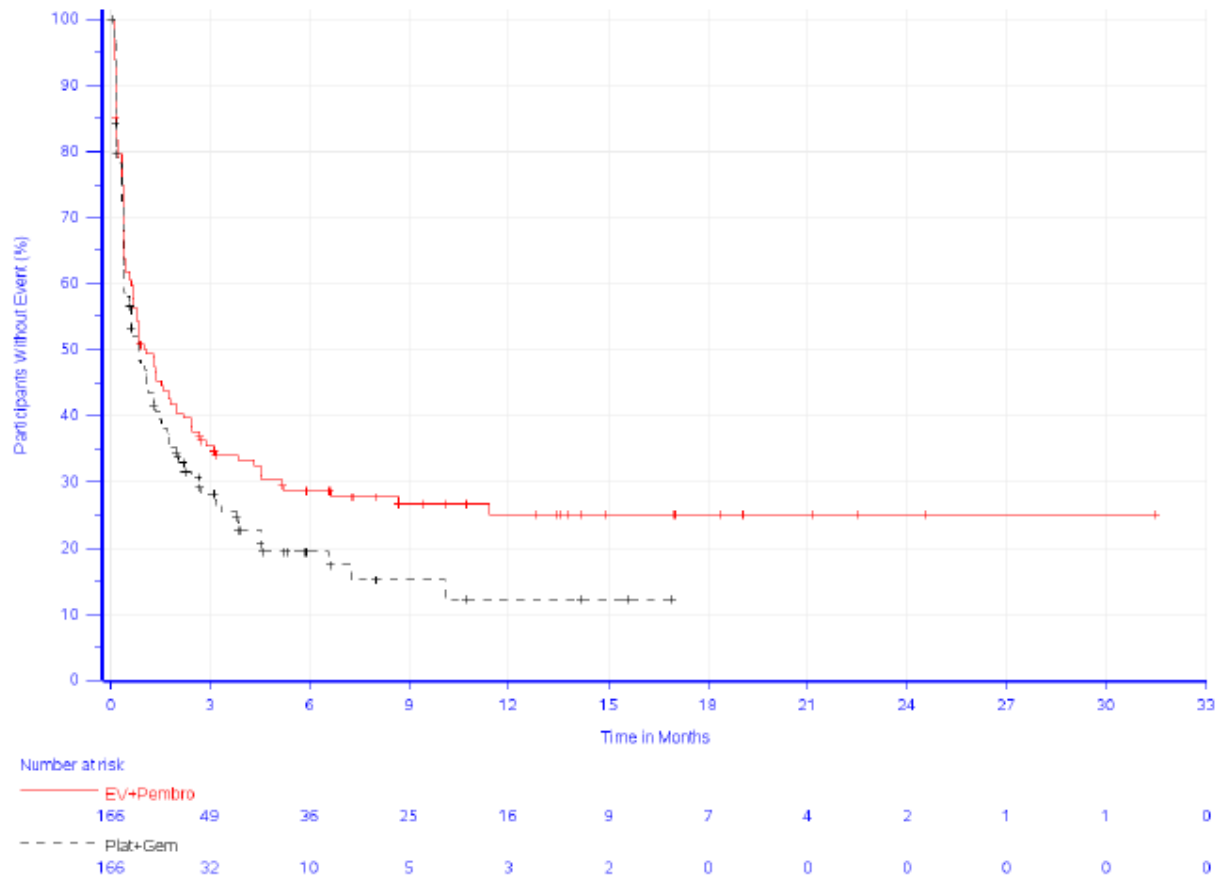


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

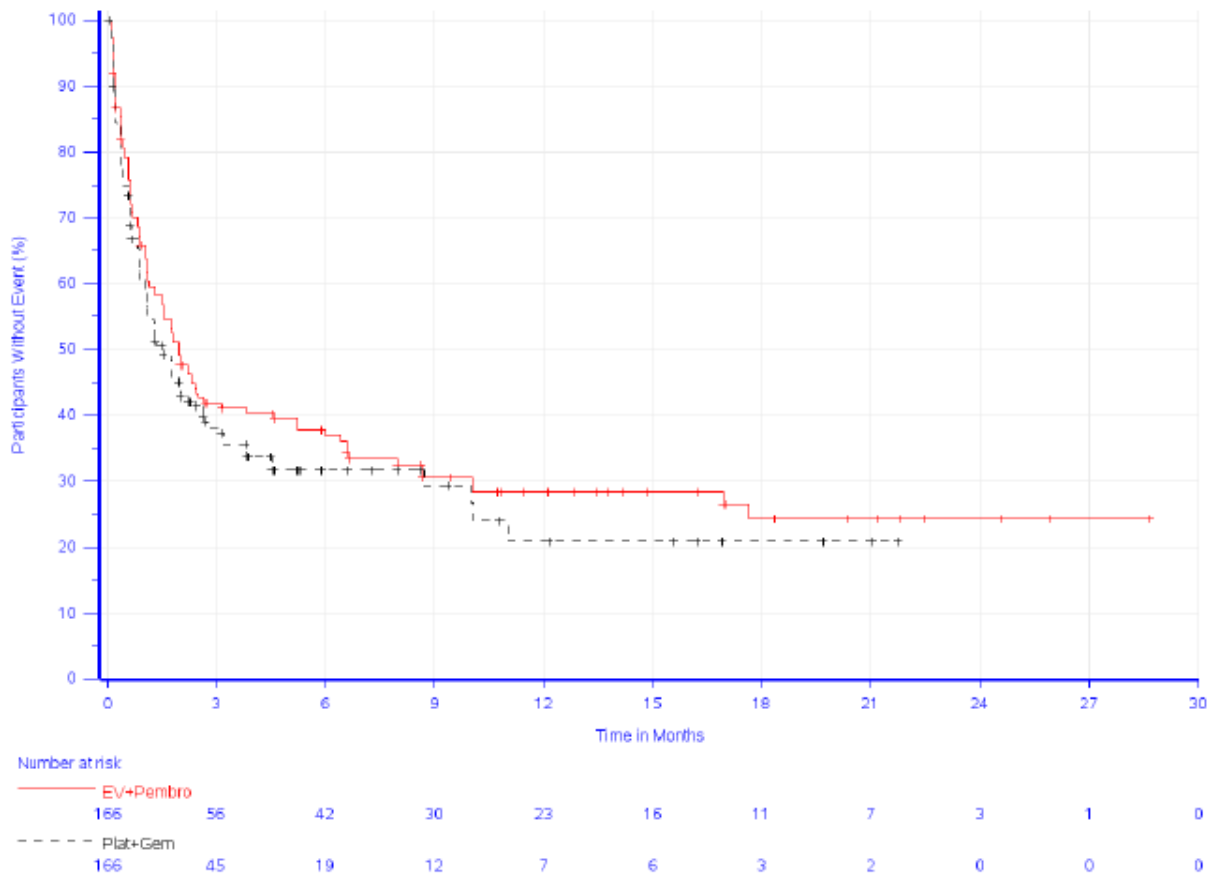


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

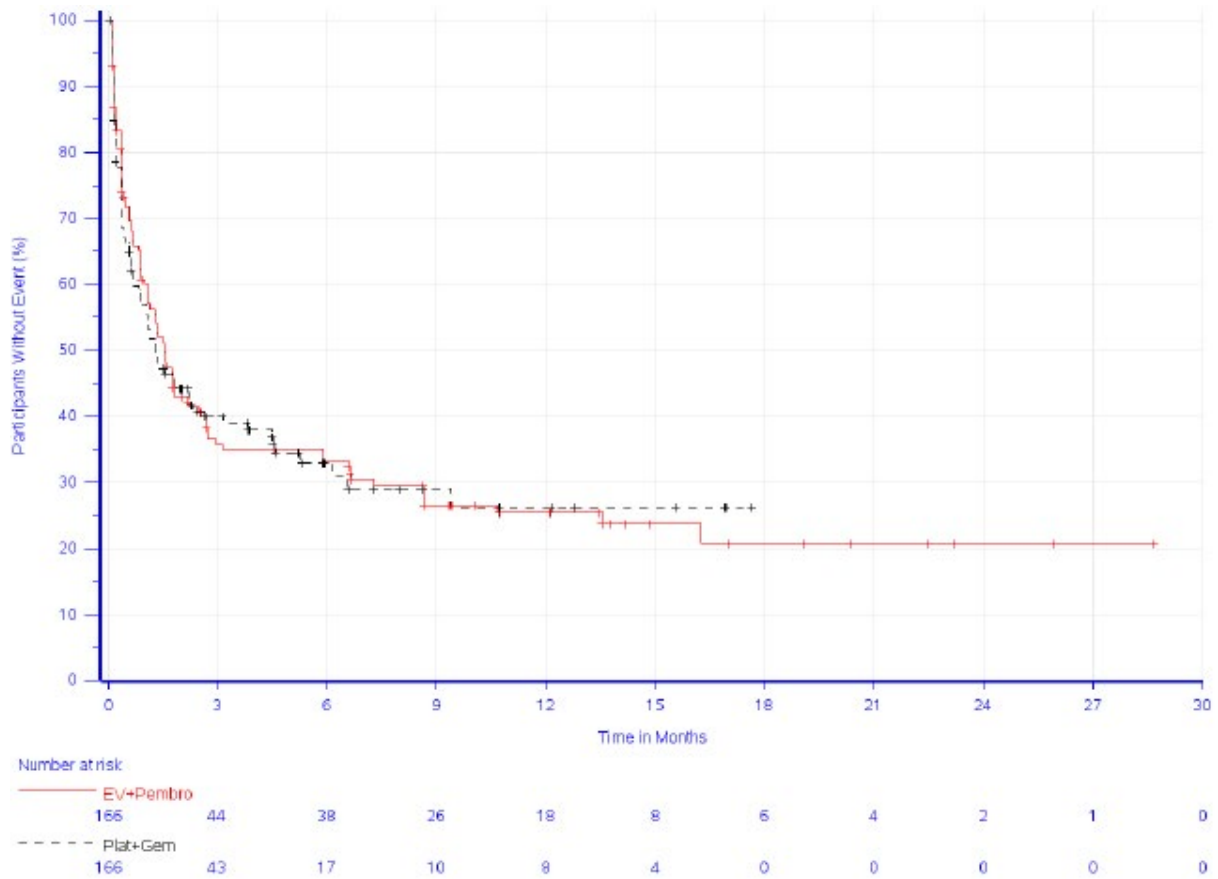


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

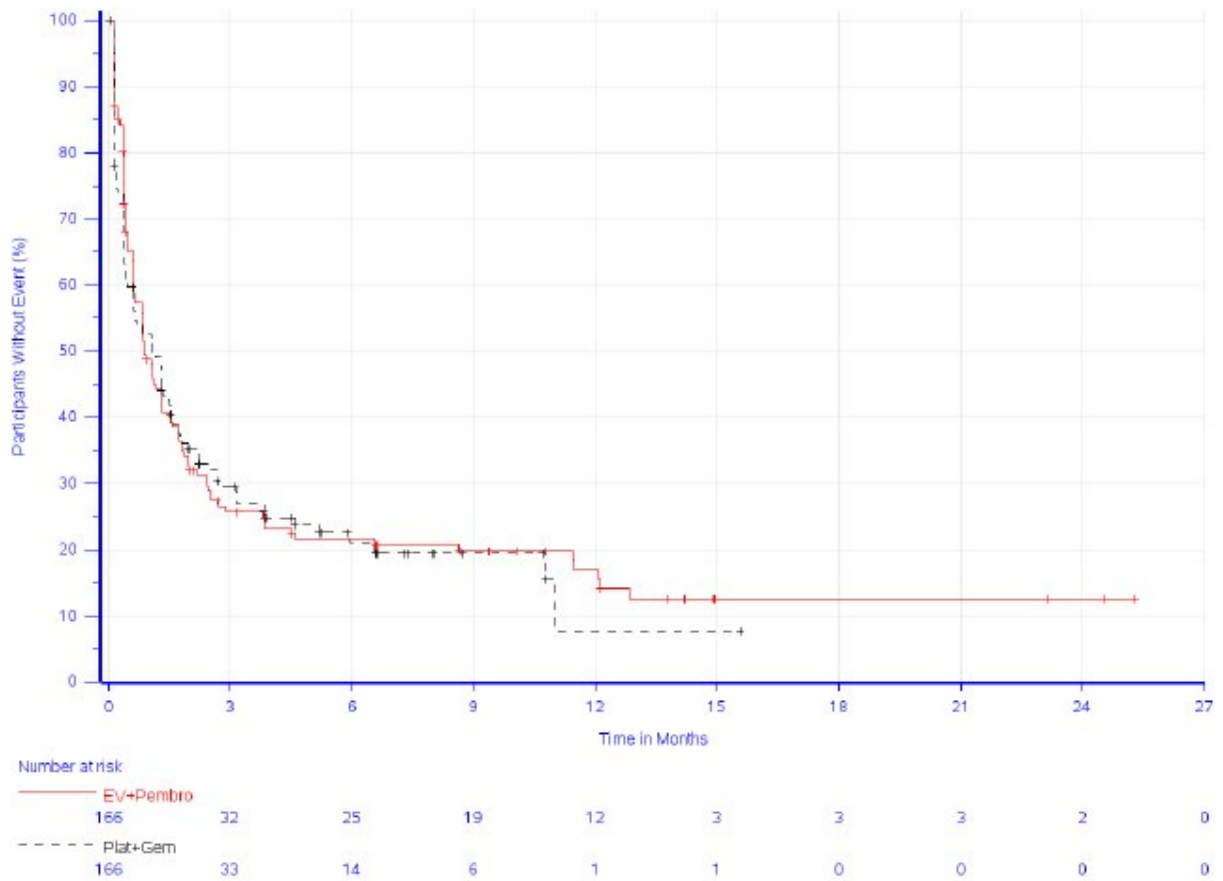


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

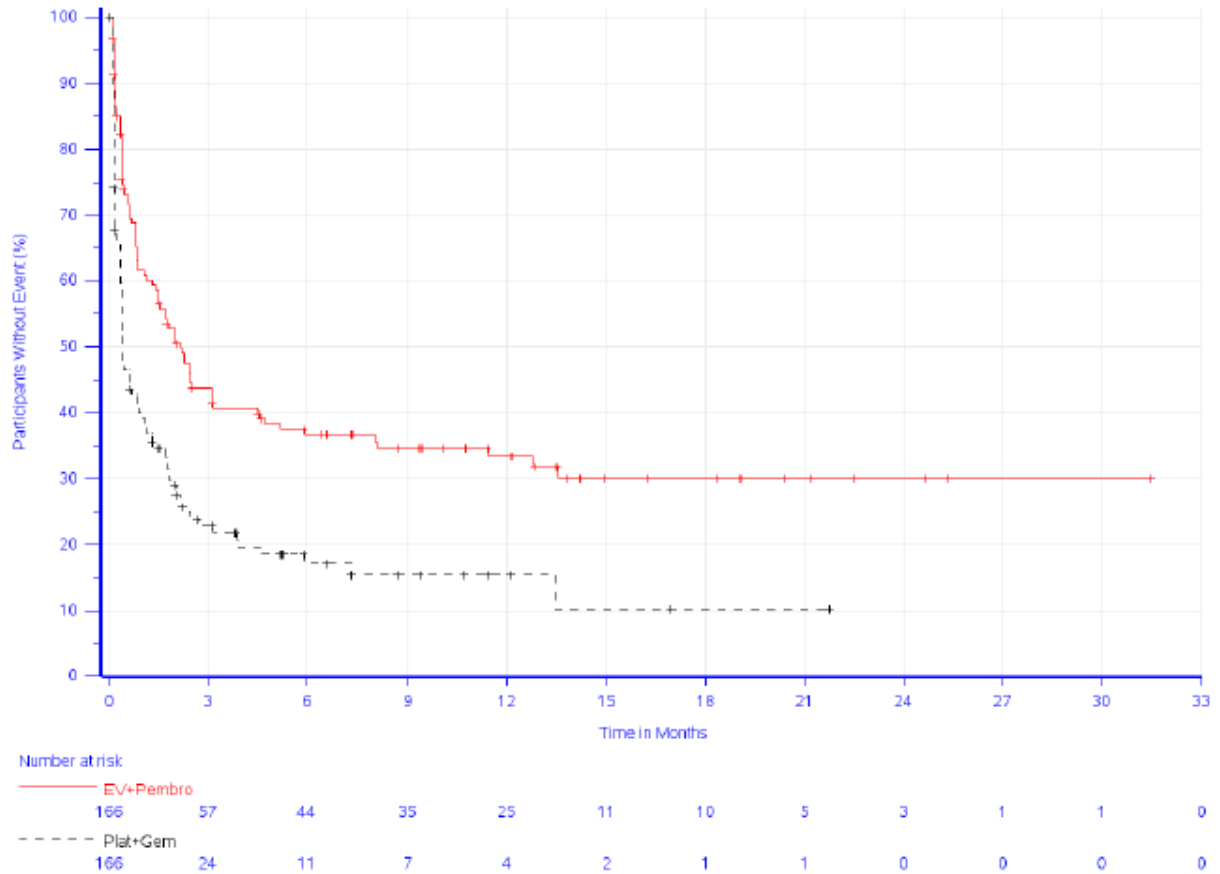


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

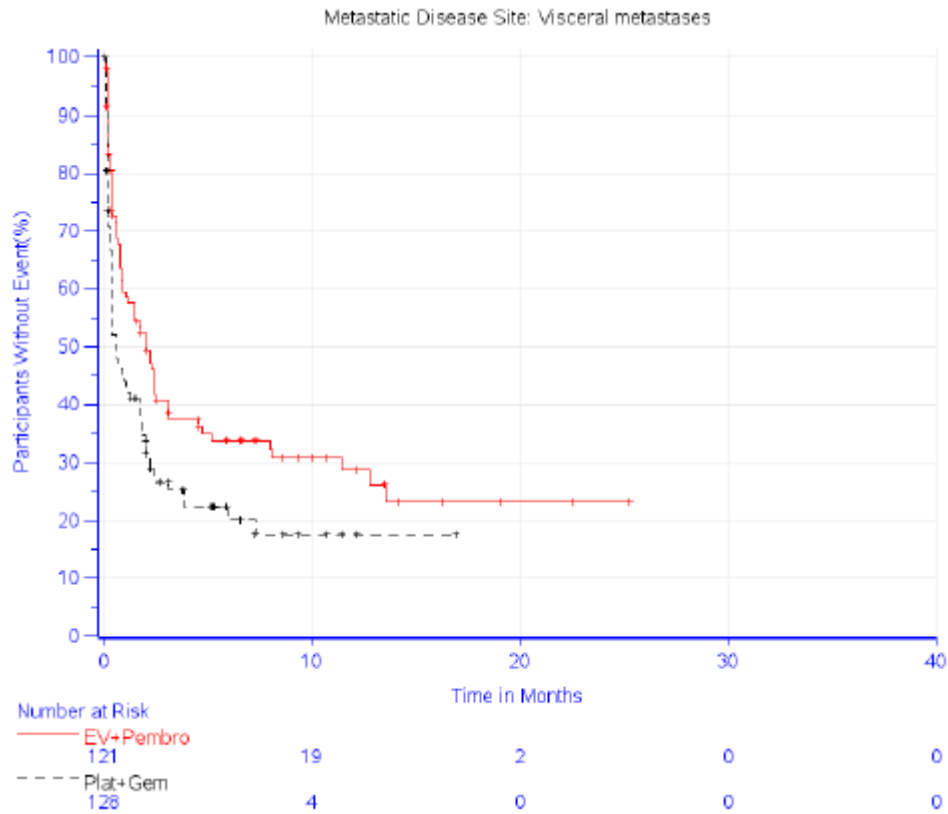


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

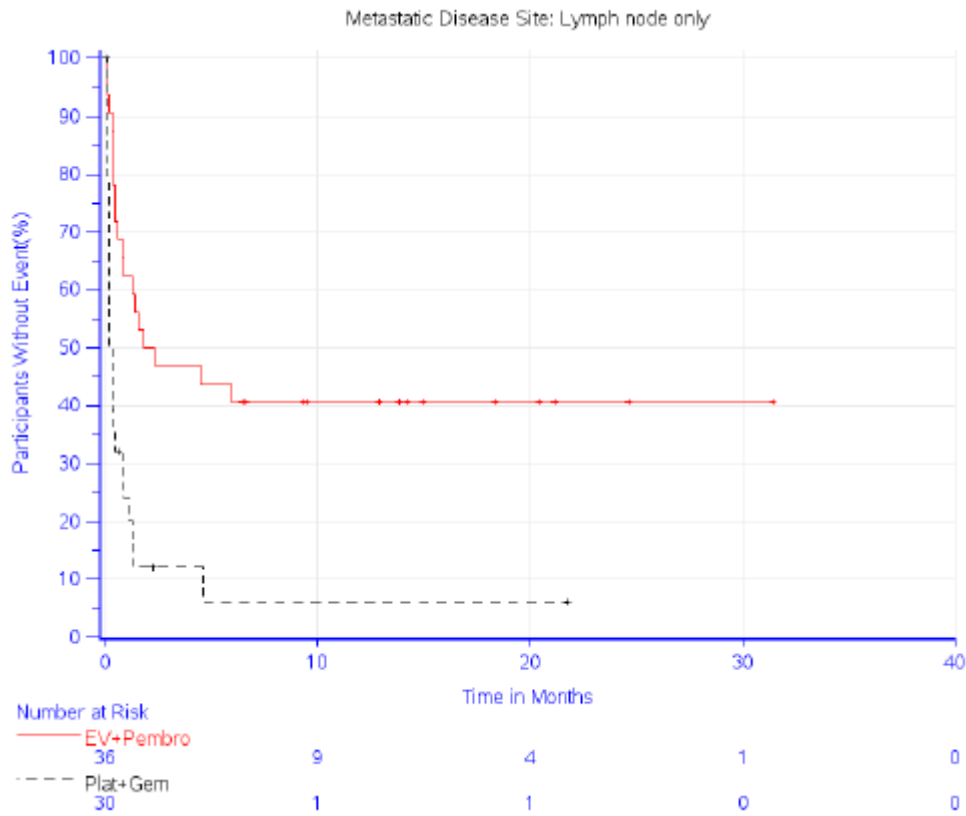


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

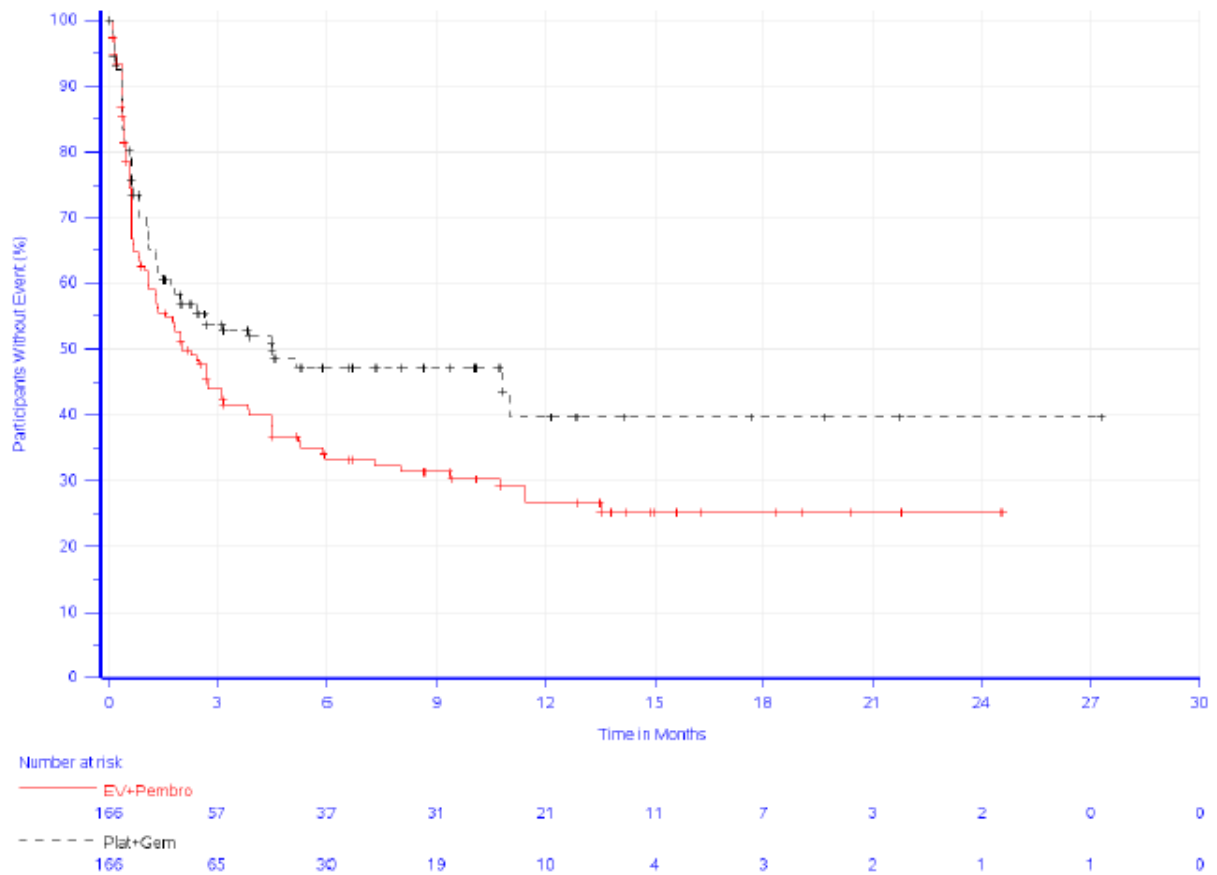


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

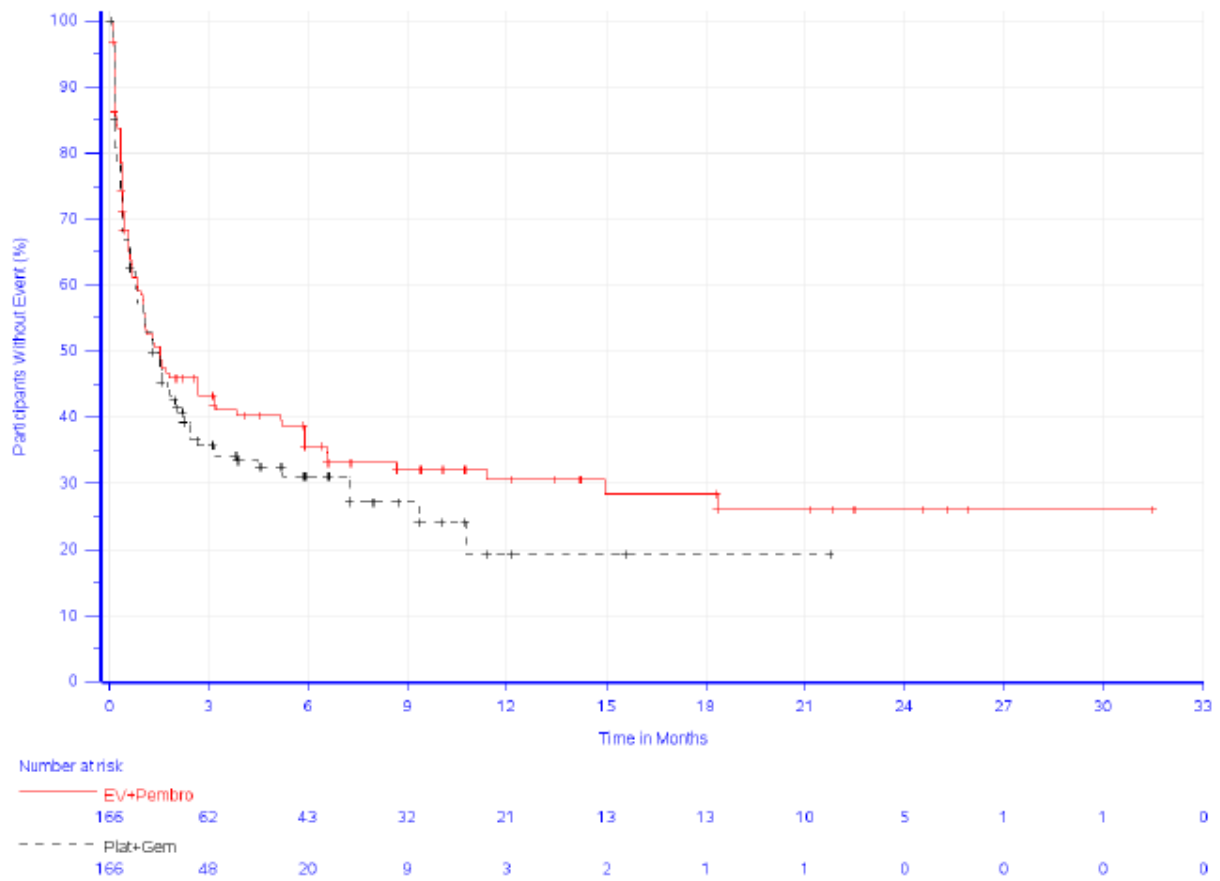


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

A.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

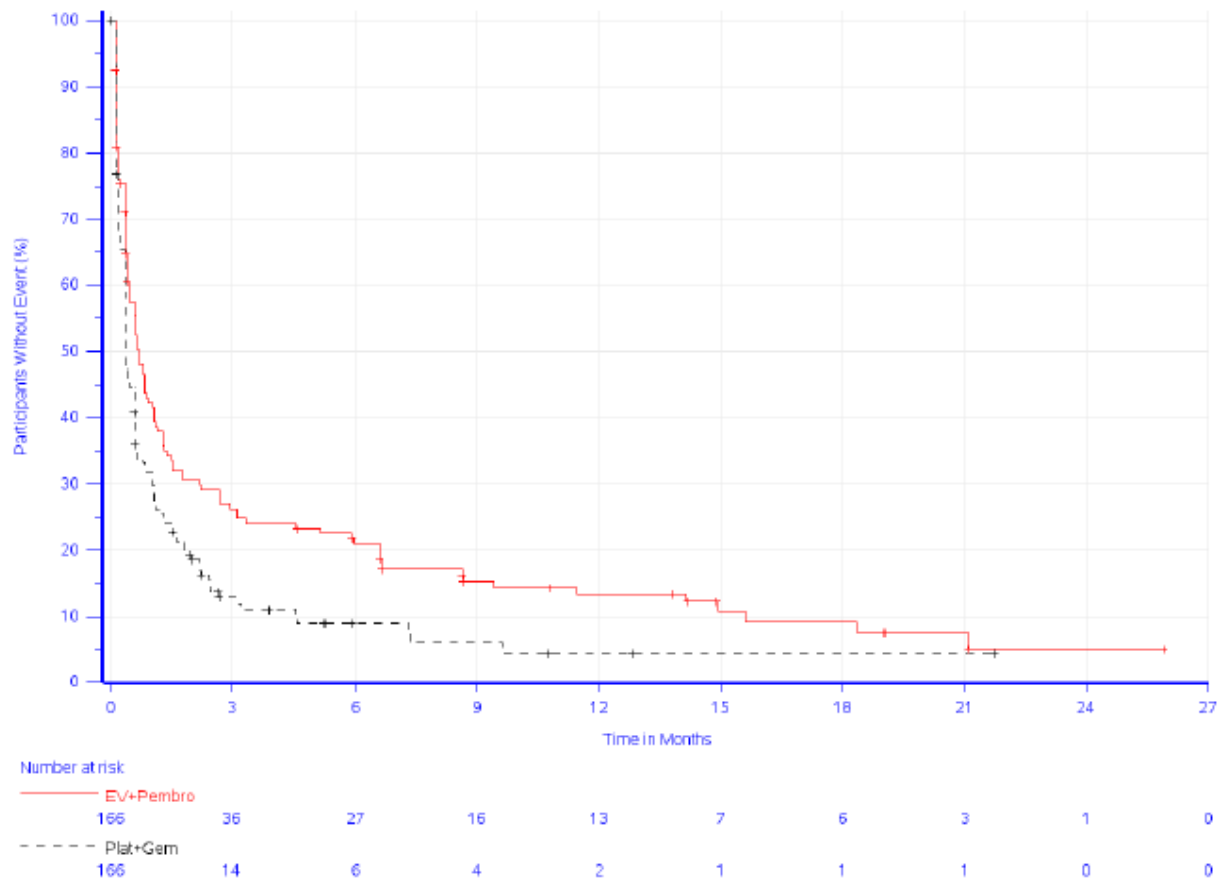


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

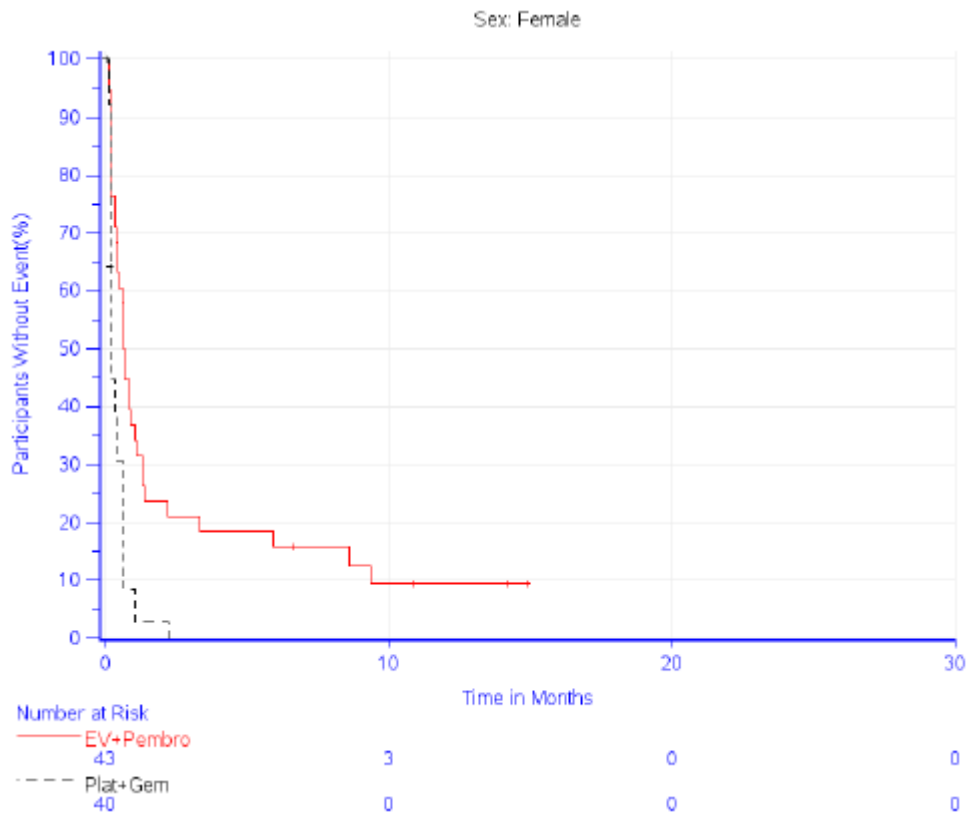


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

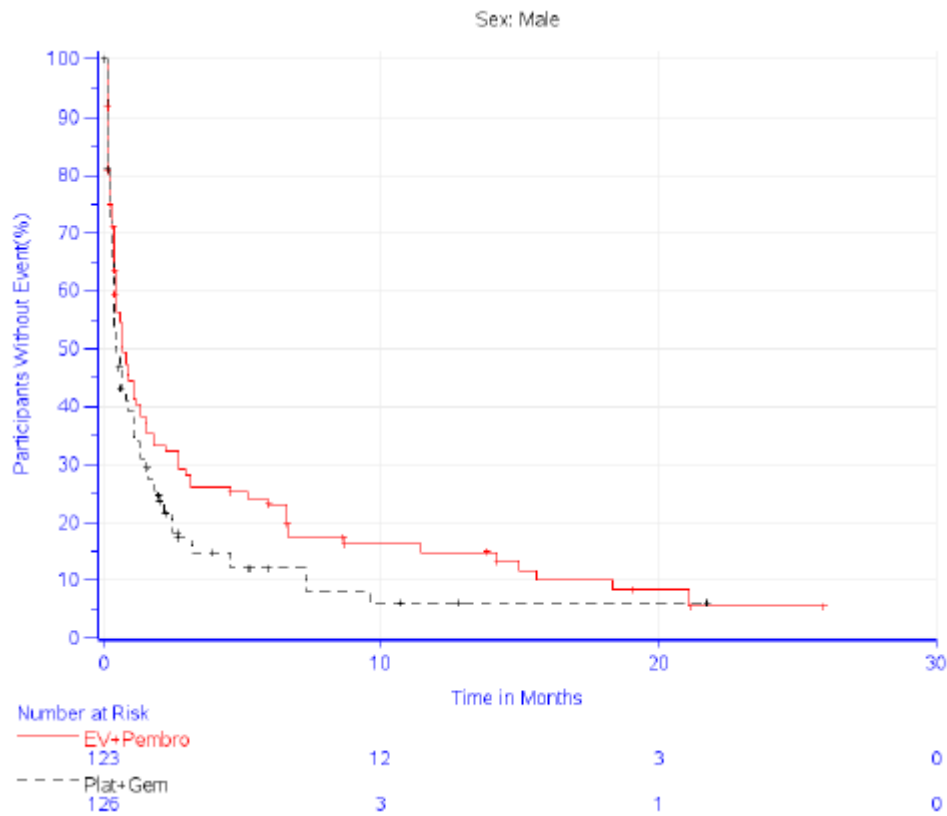


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

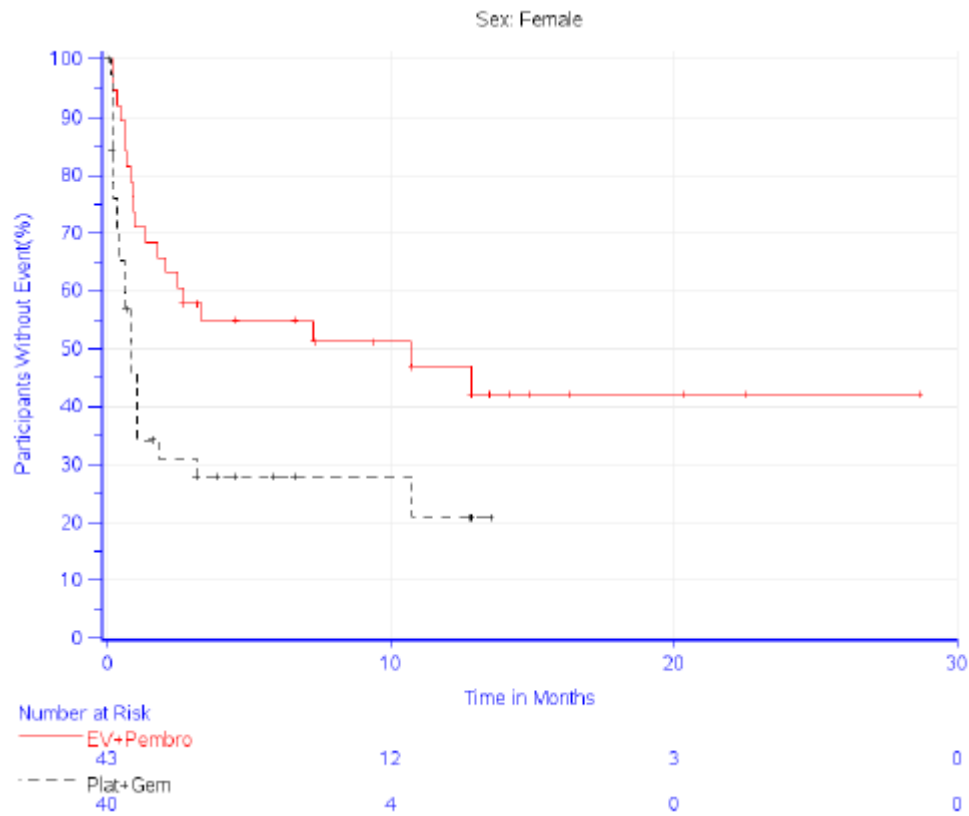


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

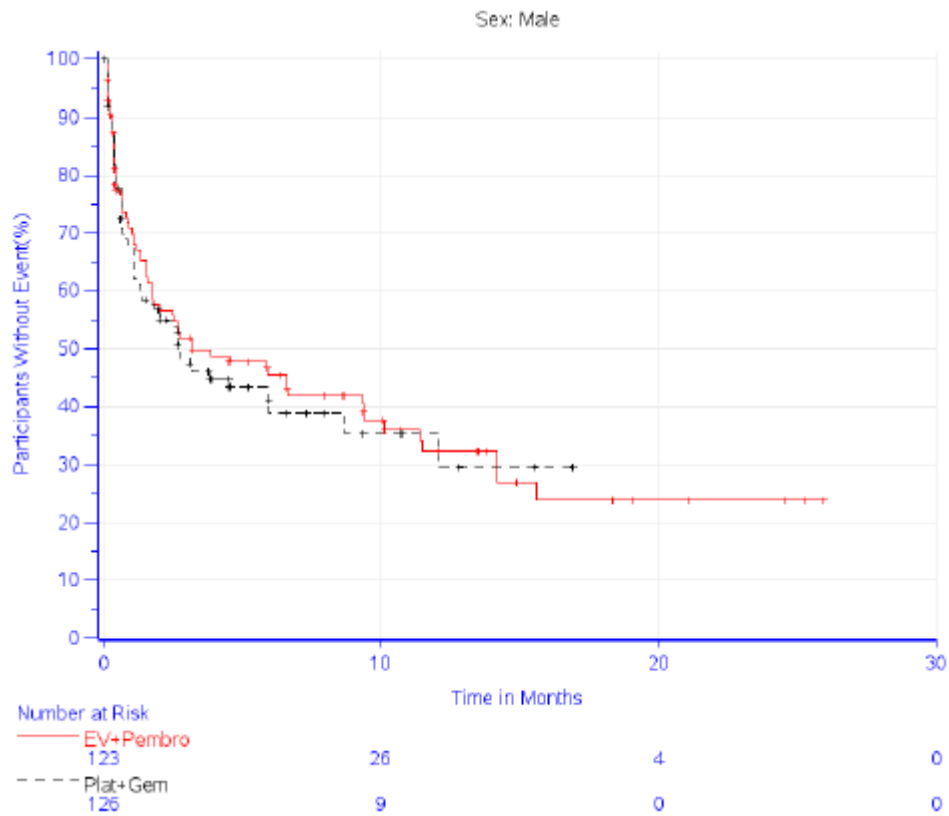


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

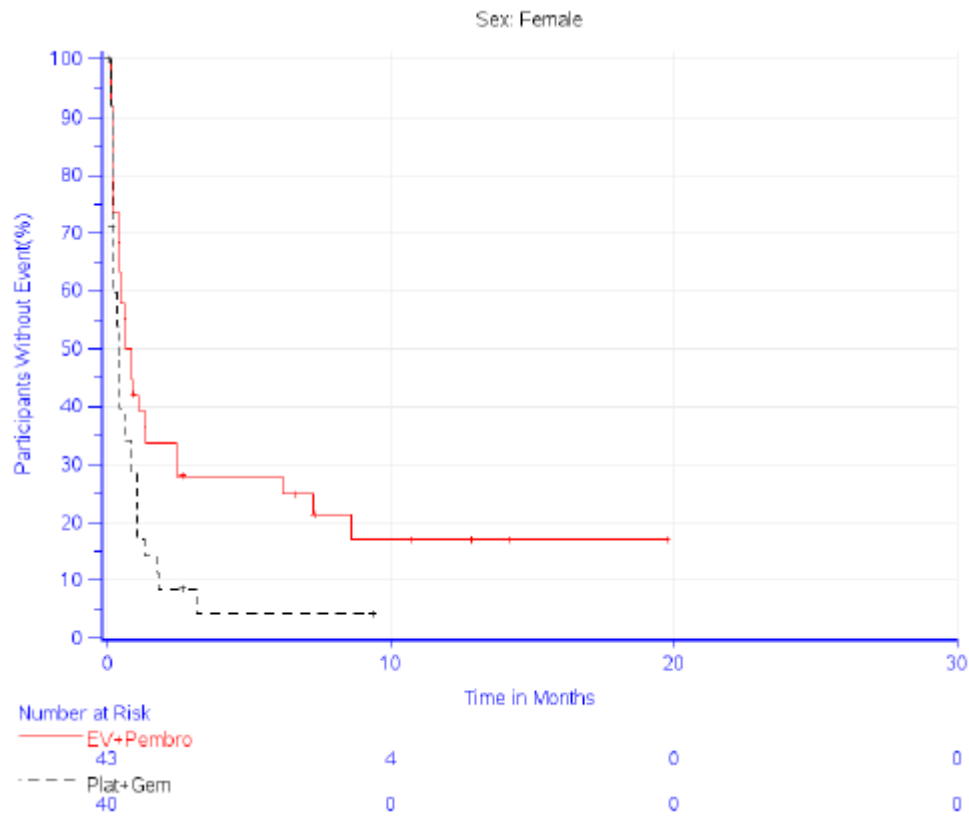


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

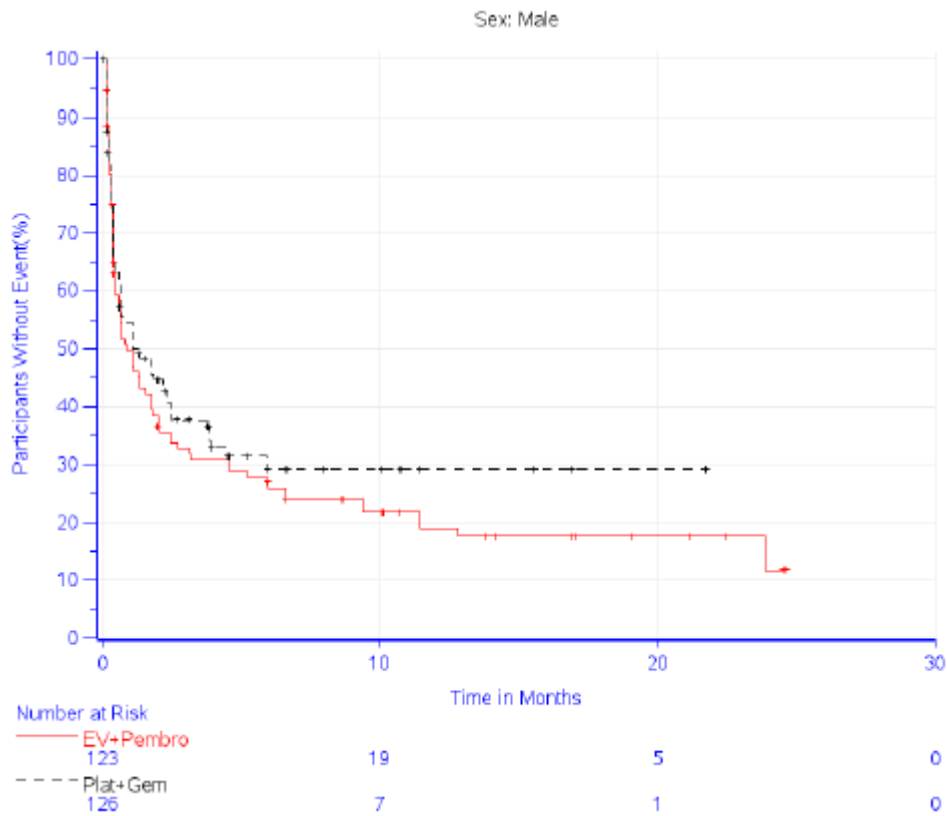


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

A.2.4 Nebenwirkungen

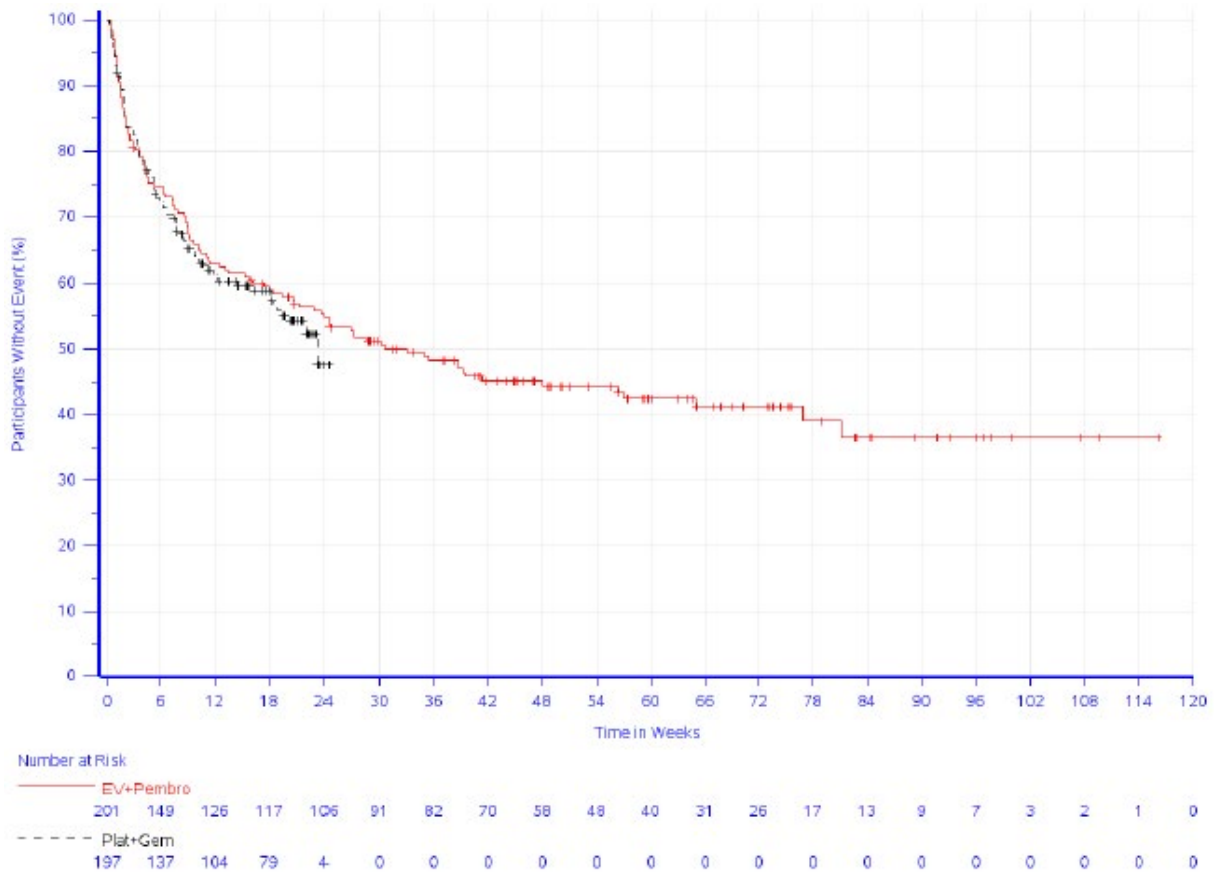


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39,
 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

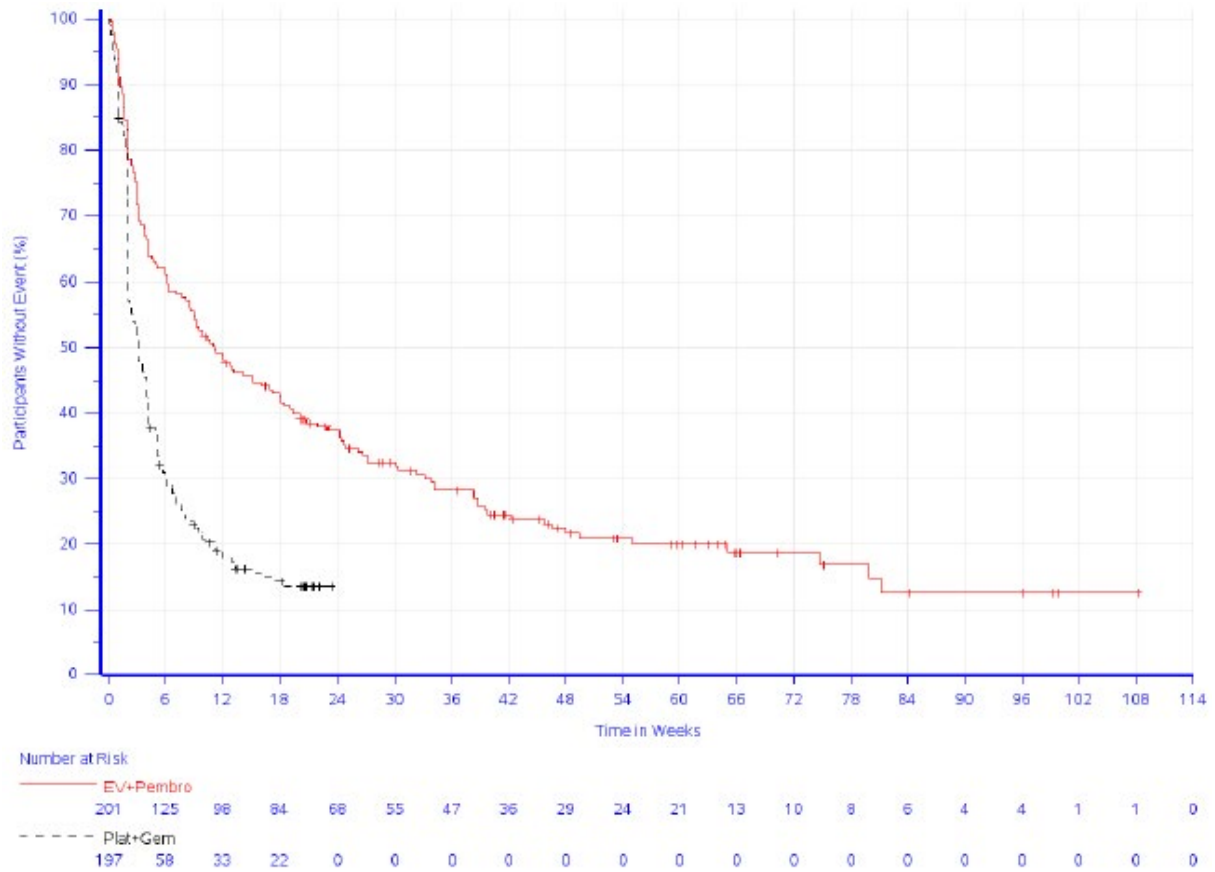


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

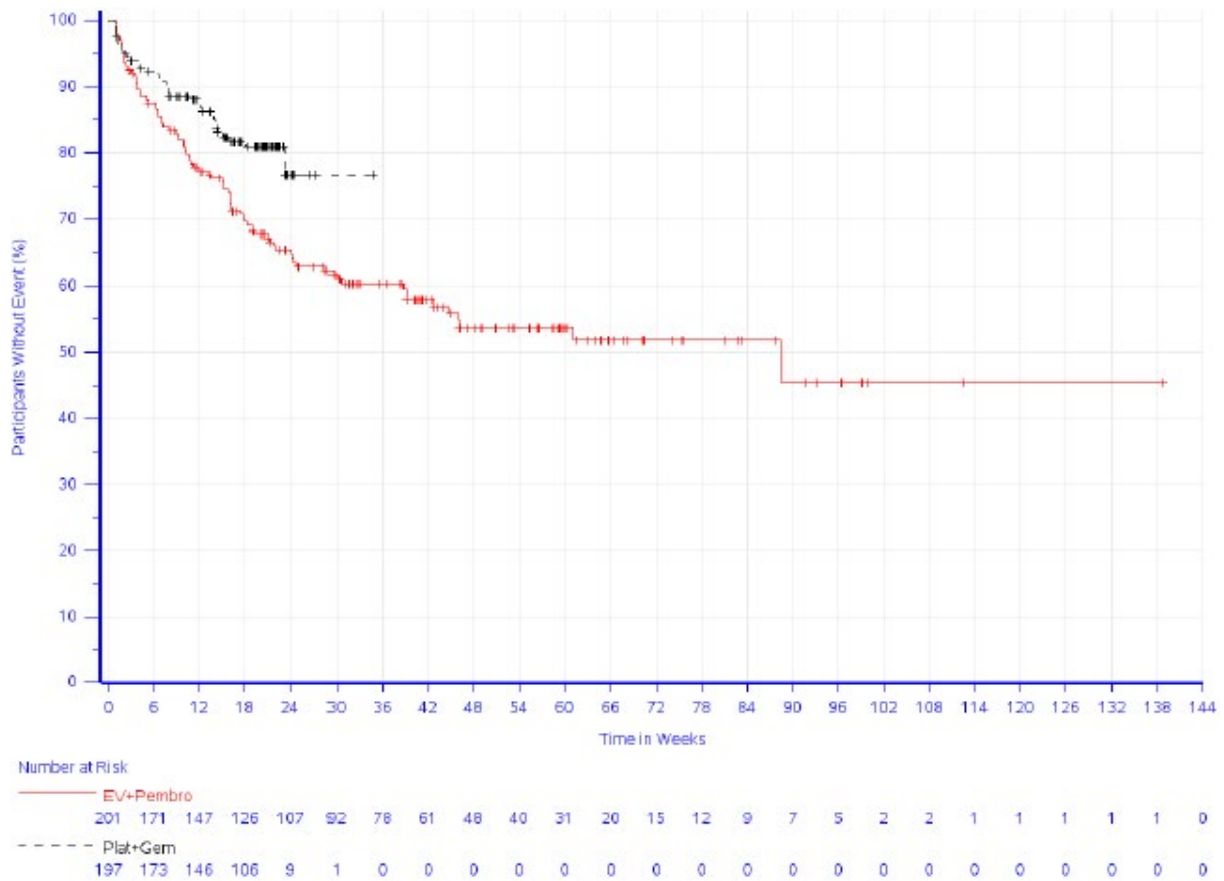


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

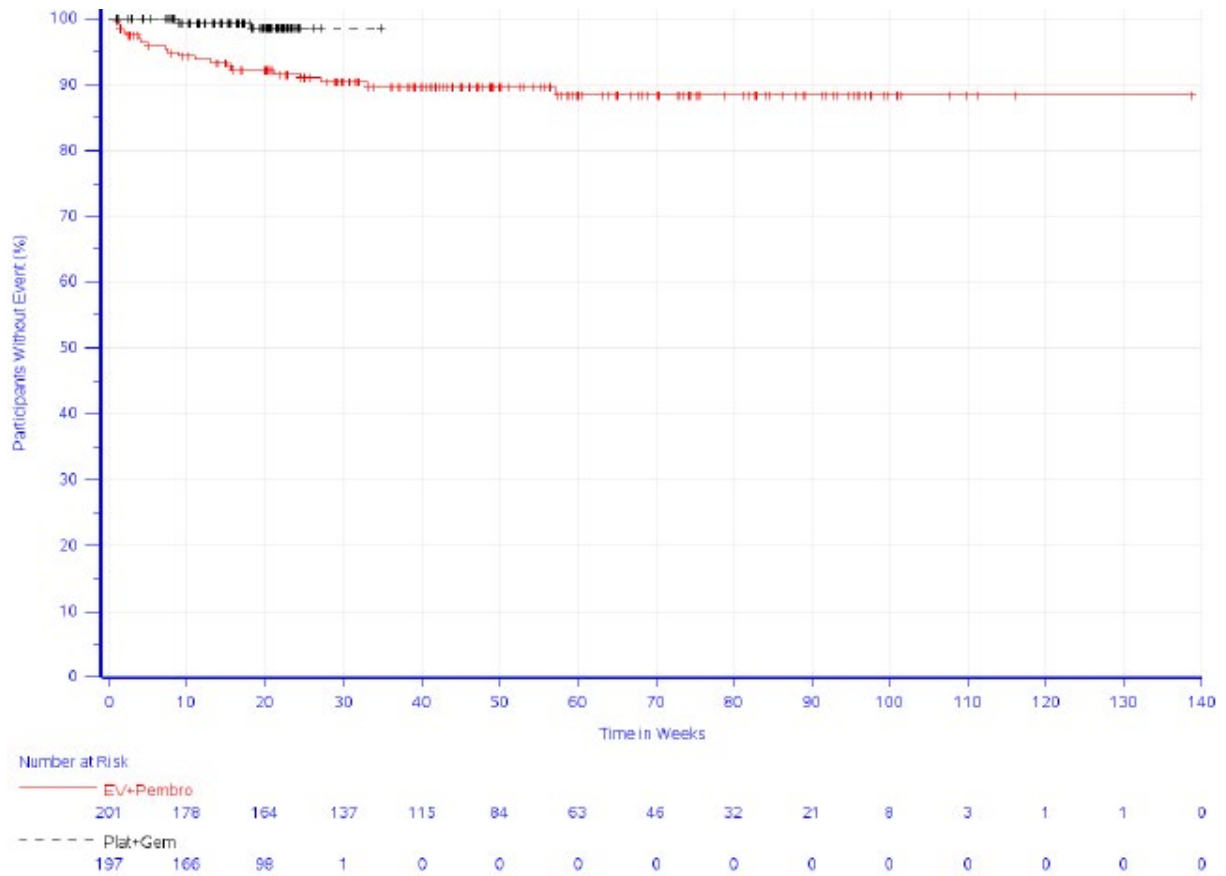


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

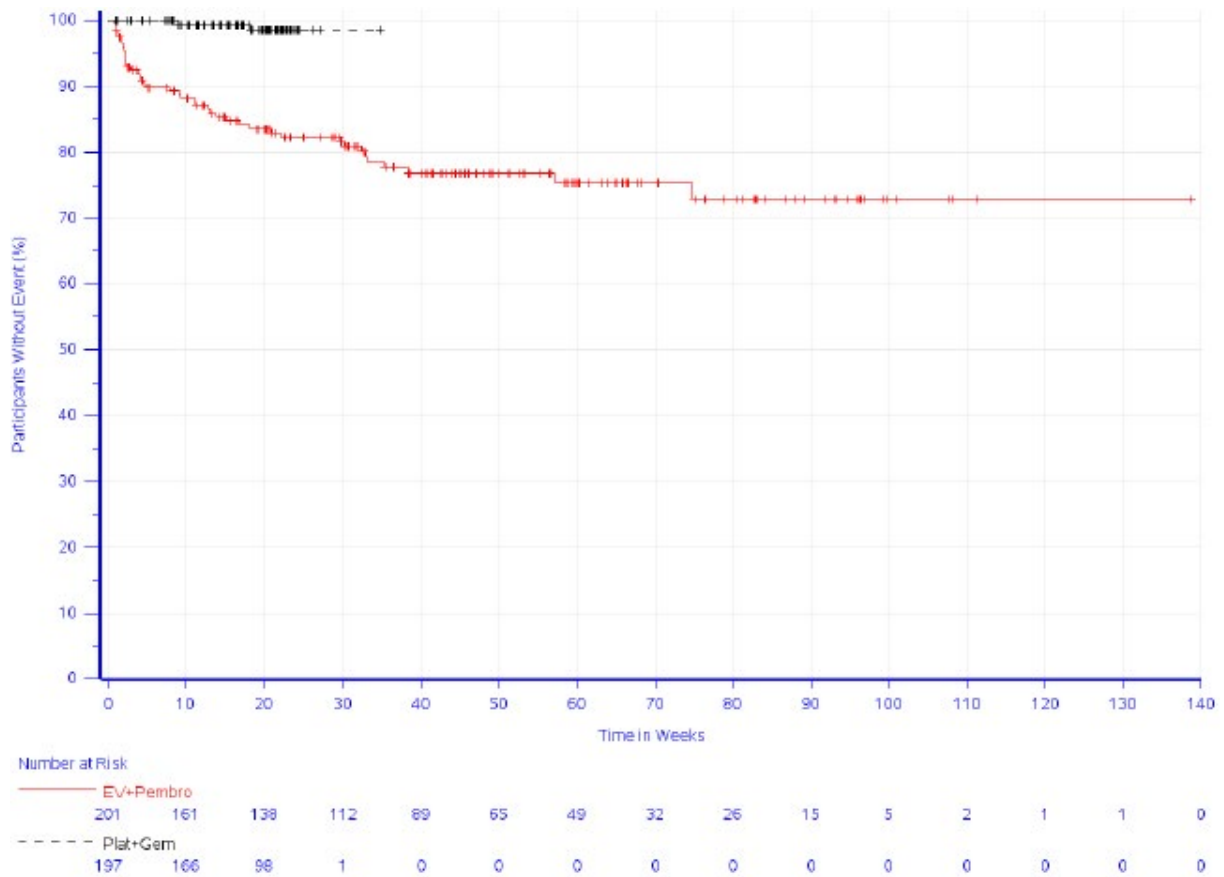


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

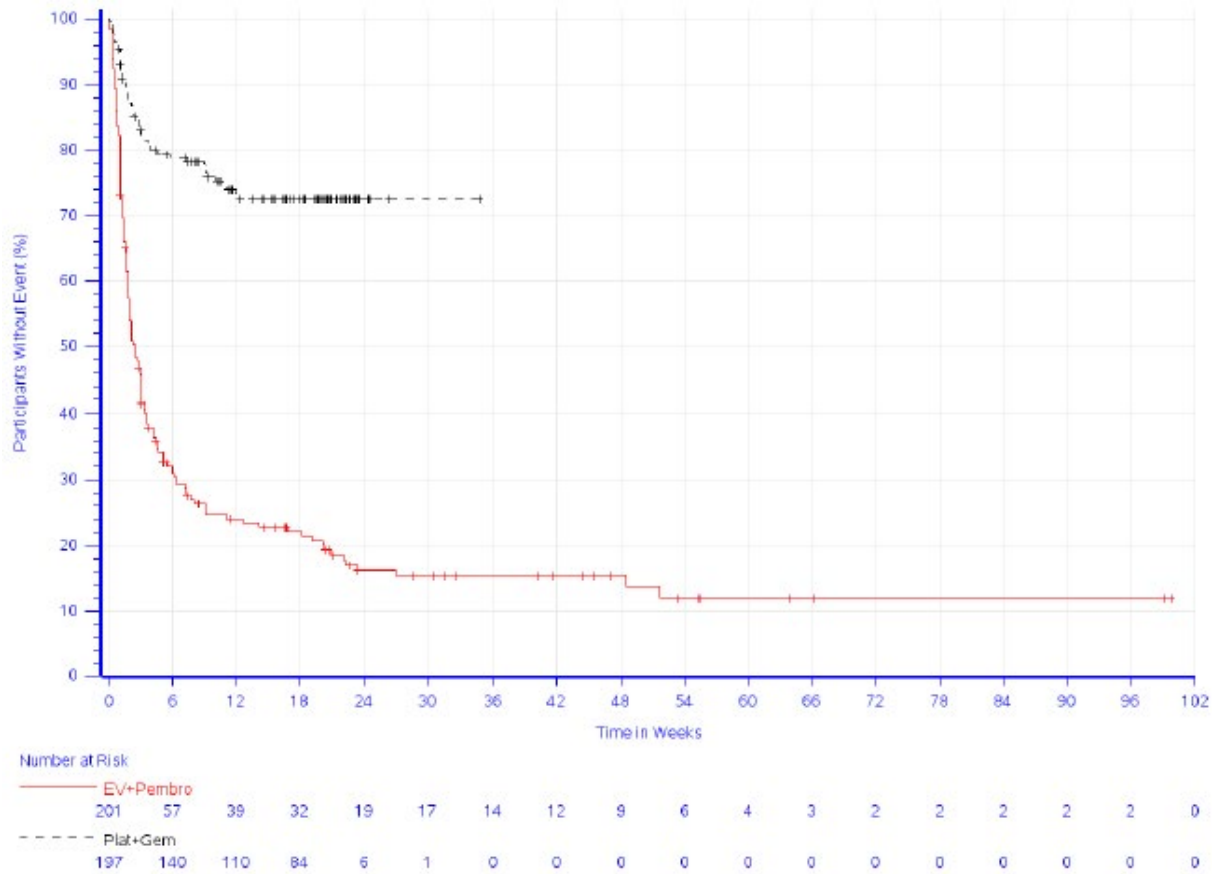


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

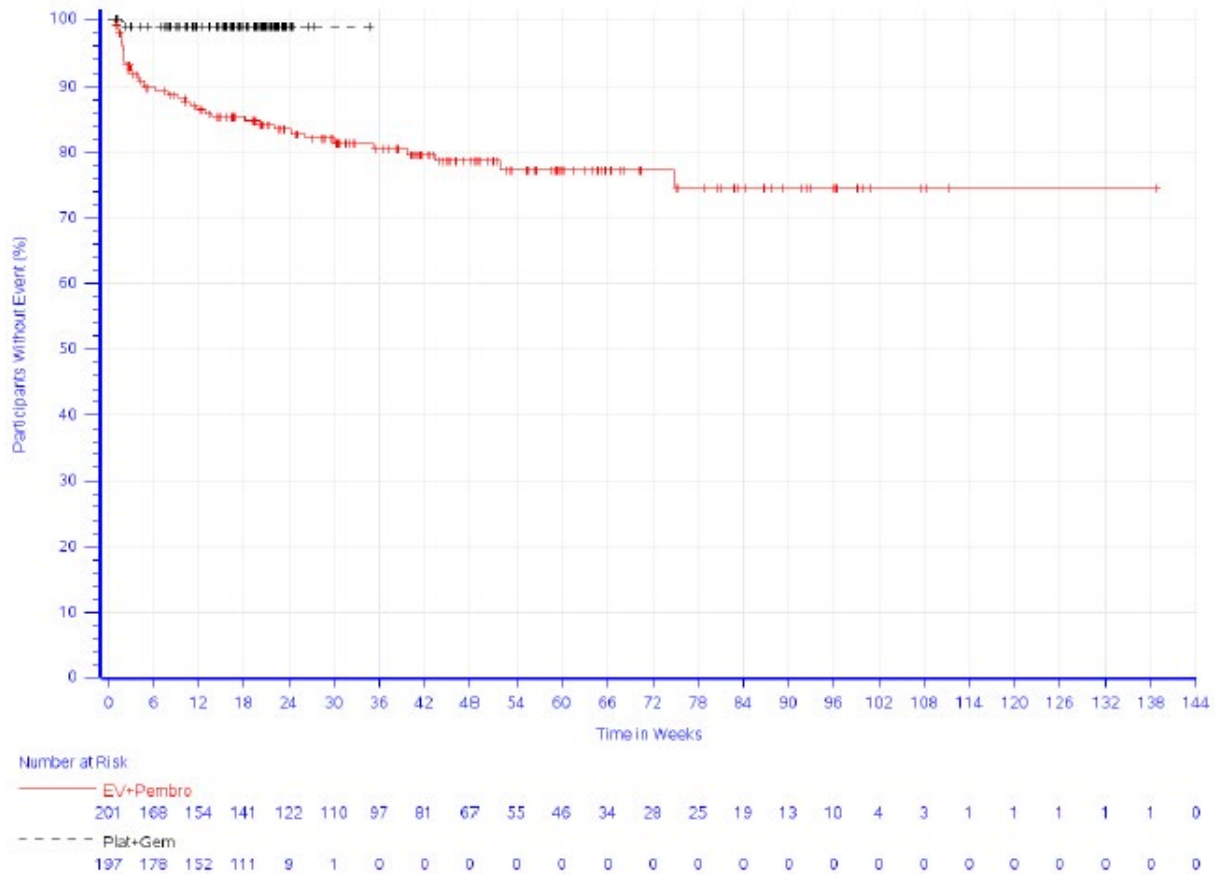


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung

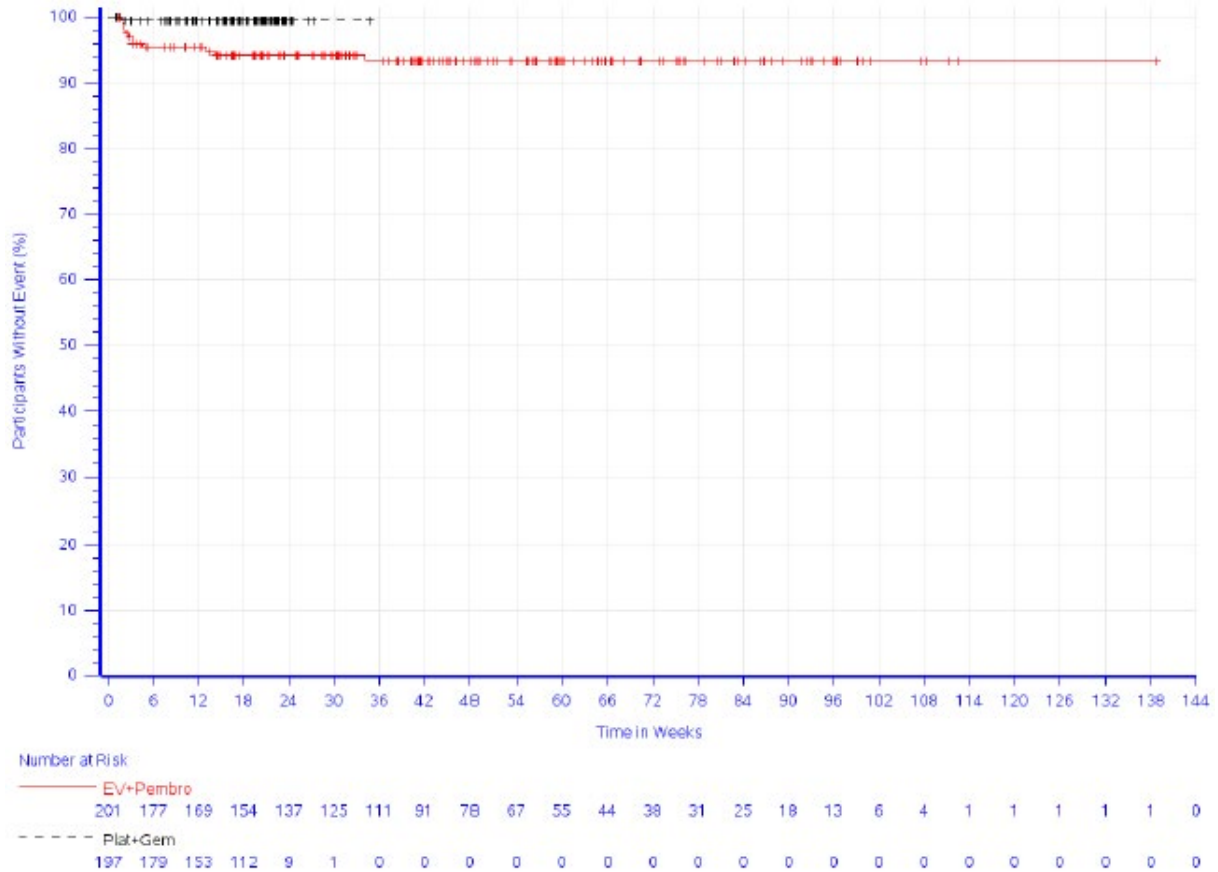


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

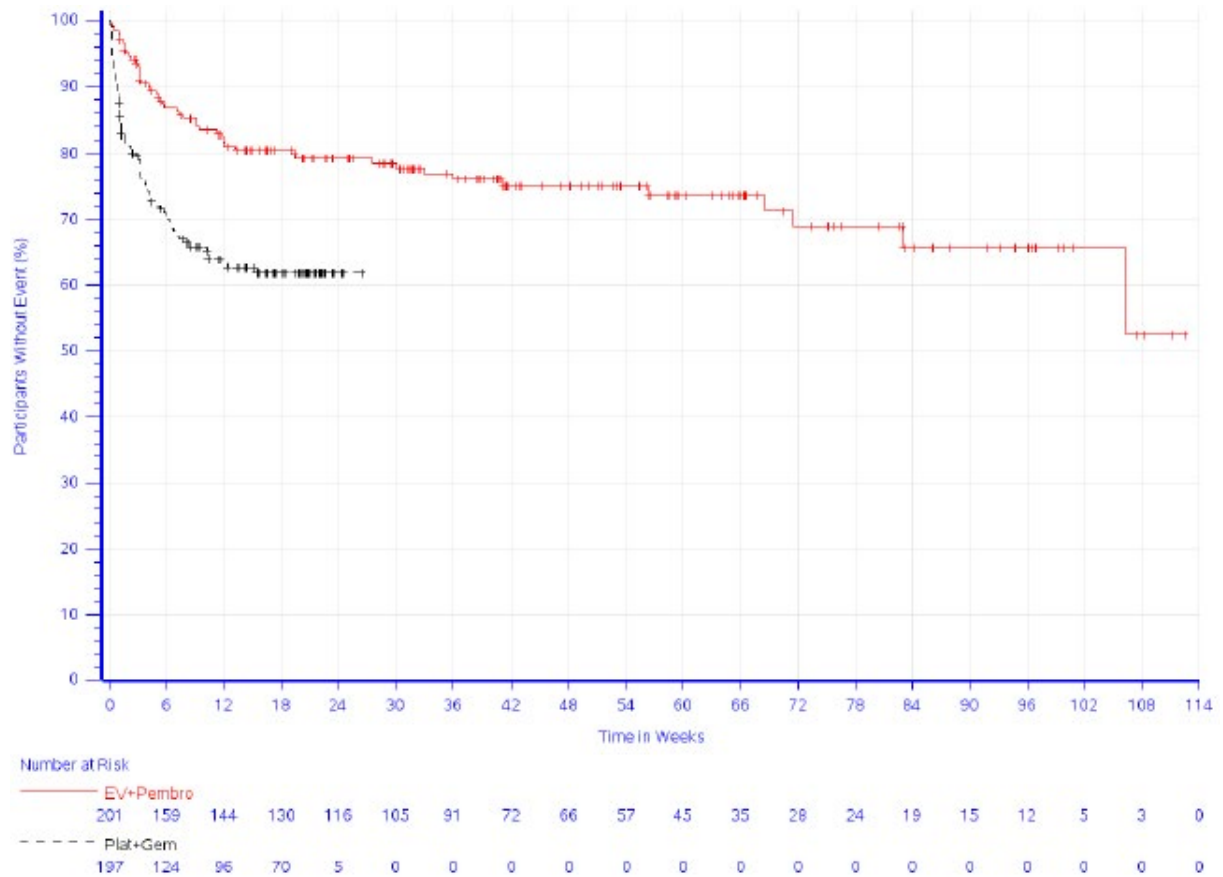


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

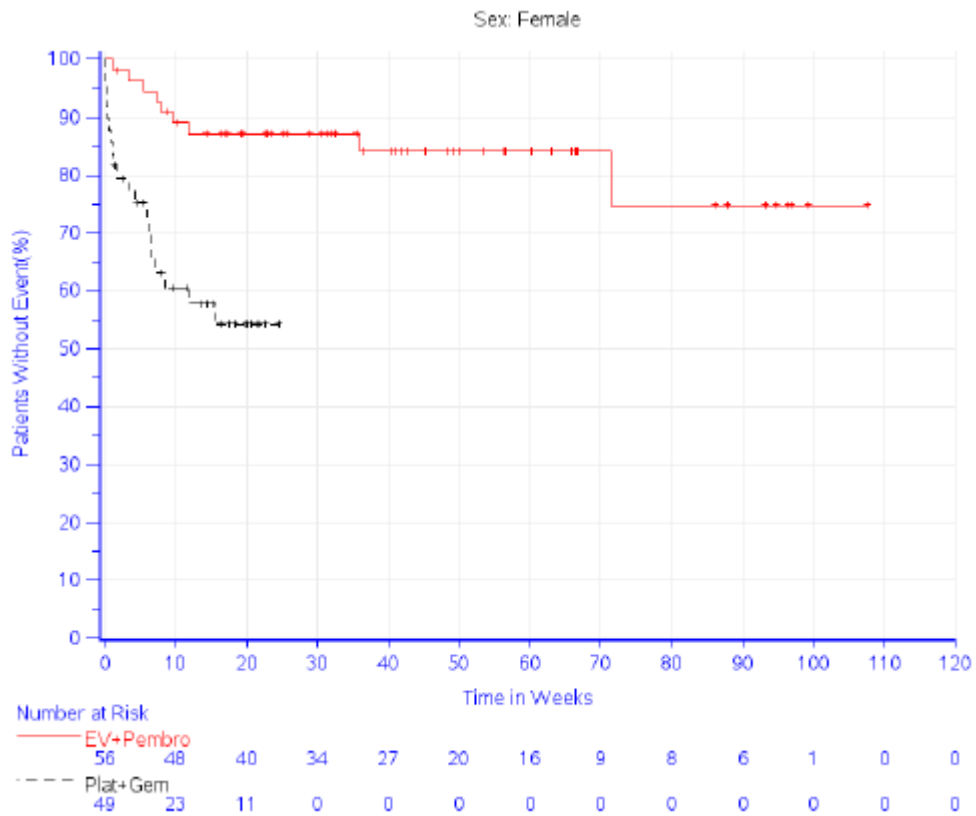


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

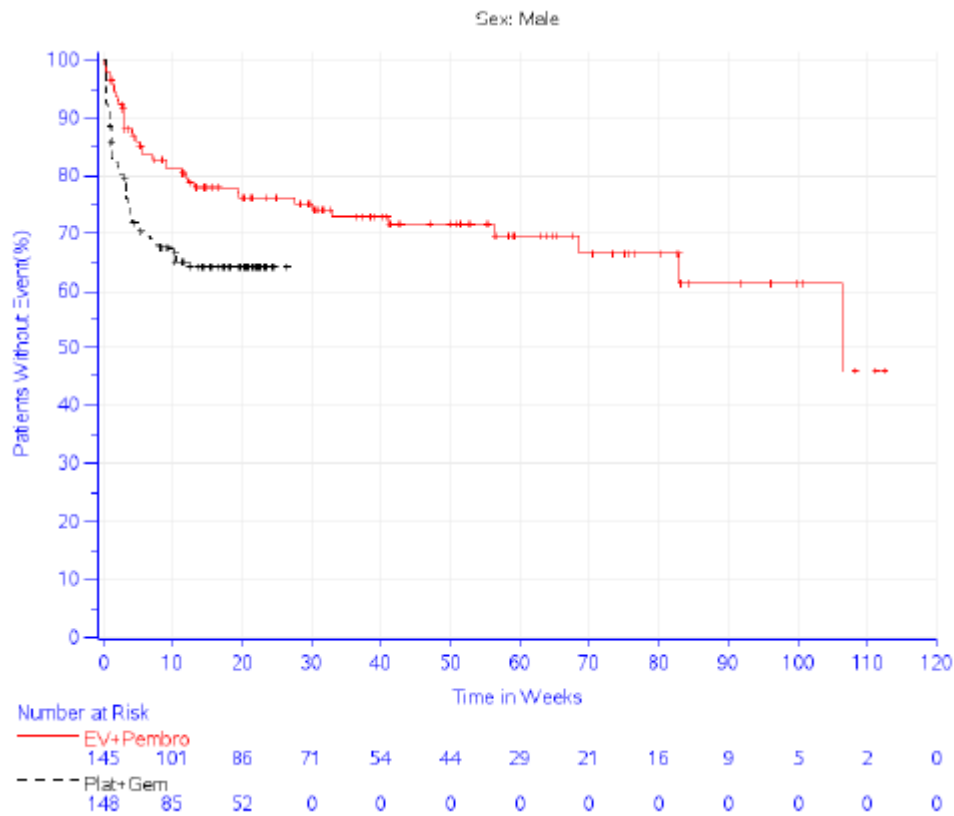


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

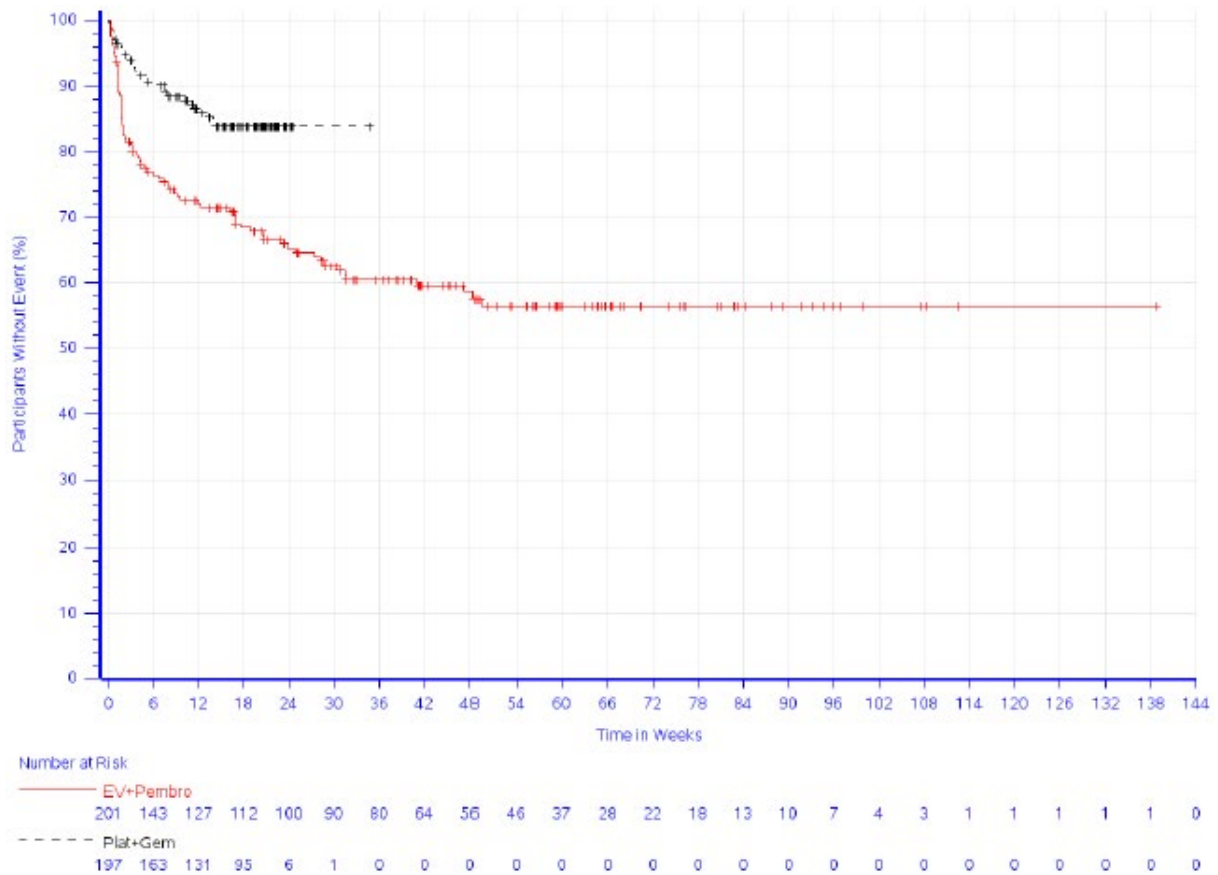


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

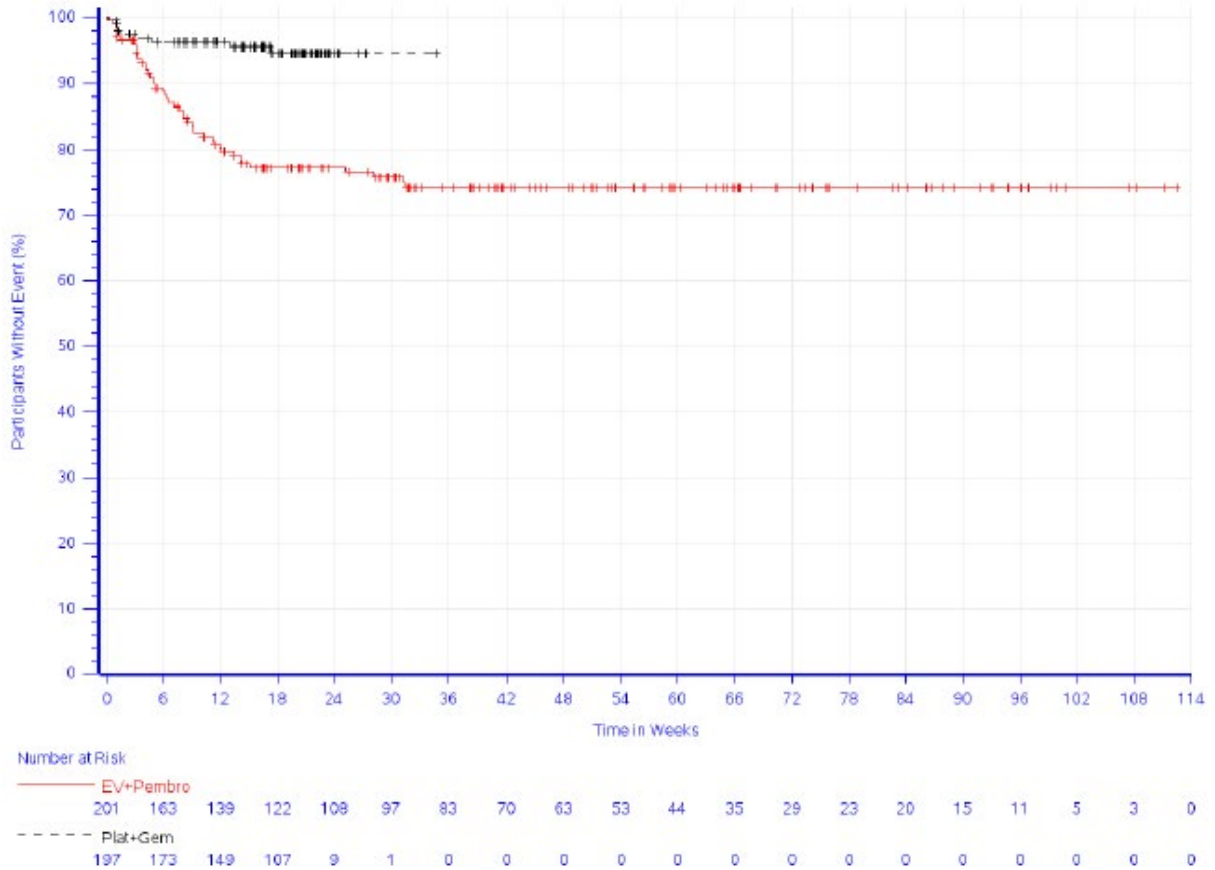


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

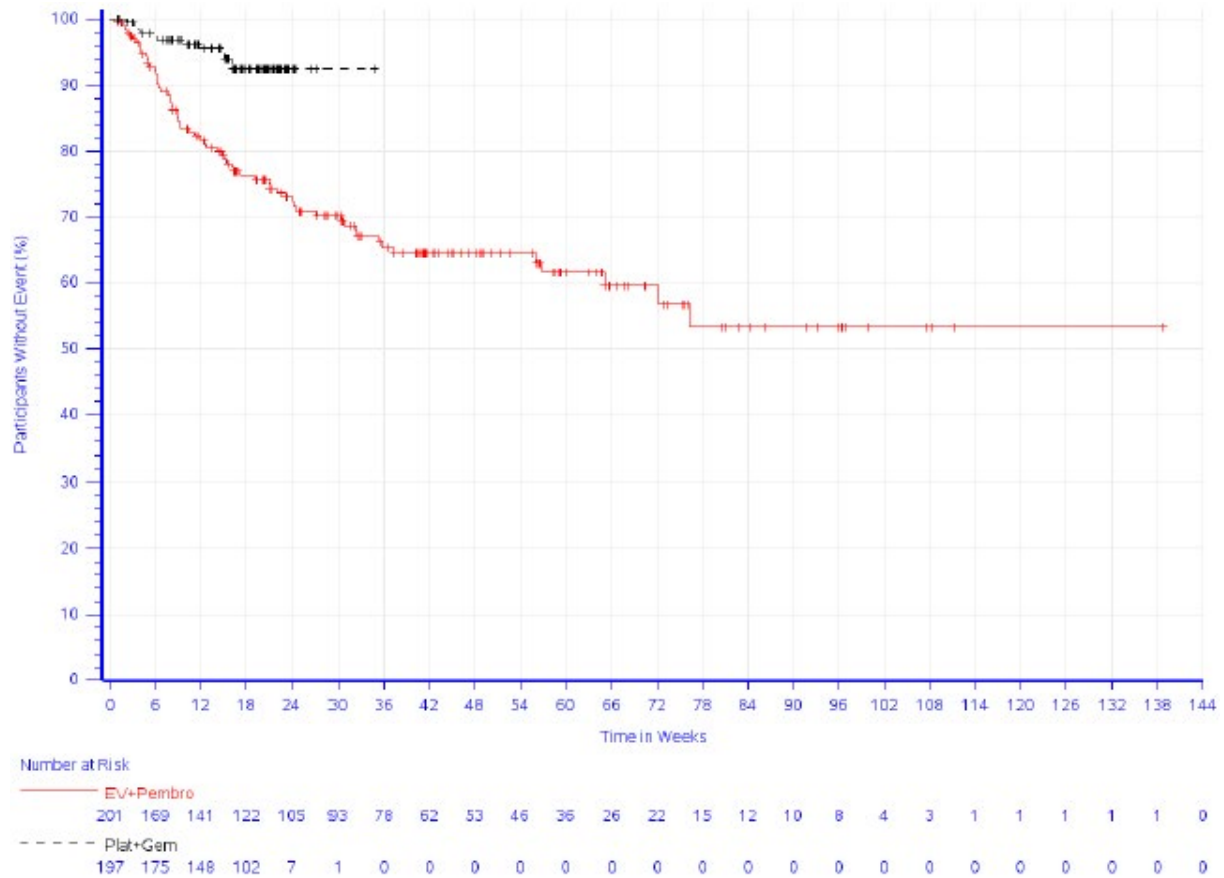


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

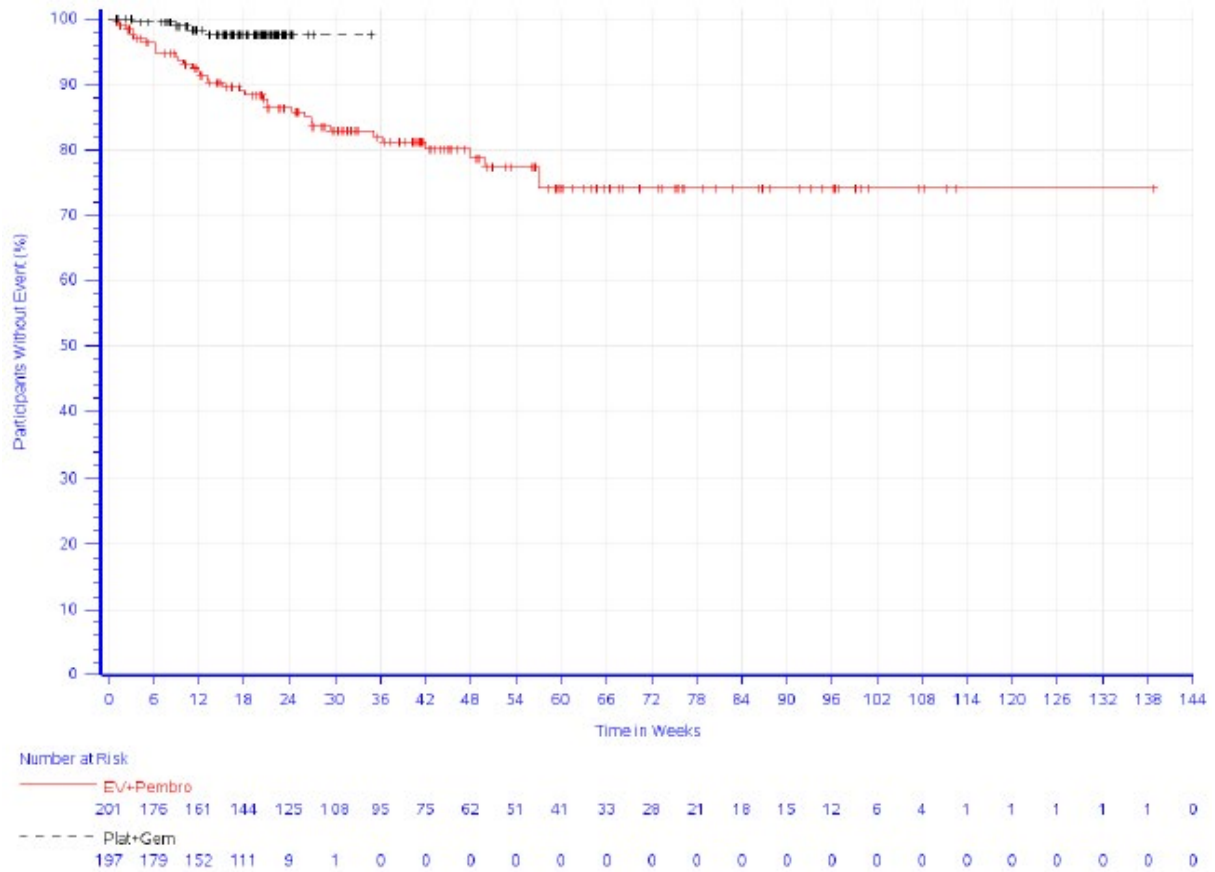


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

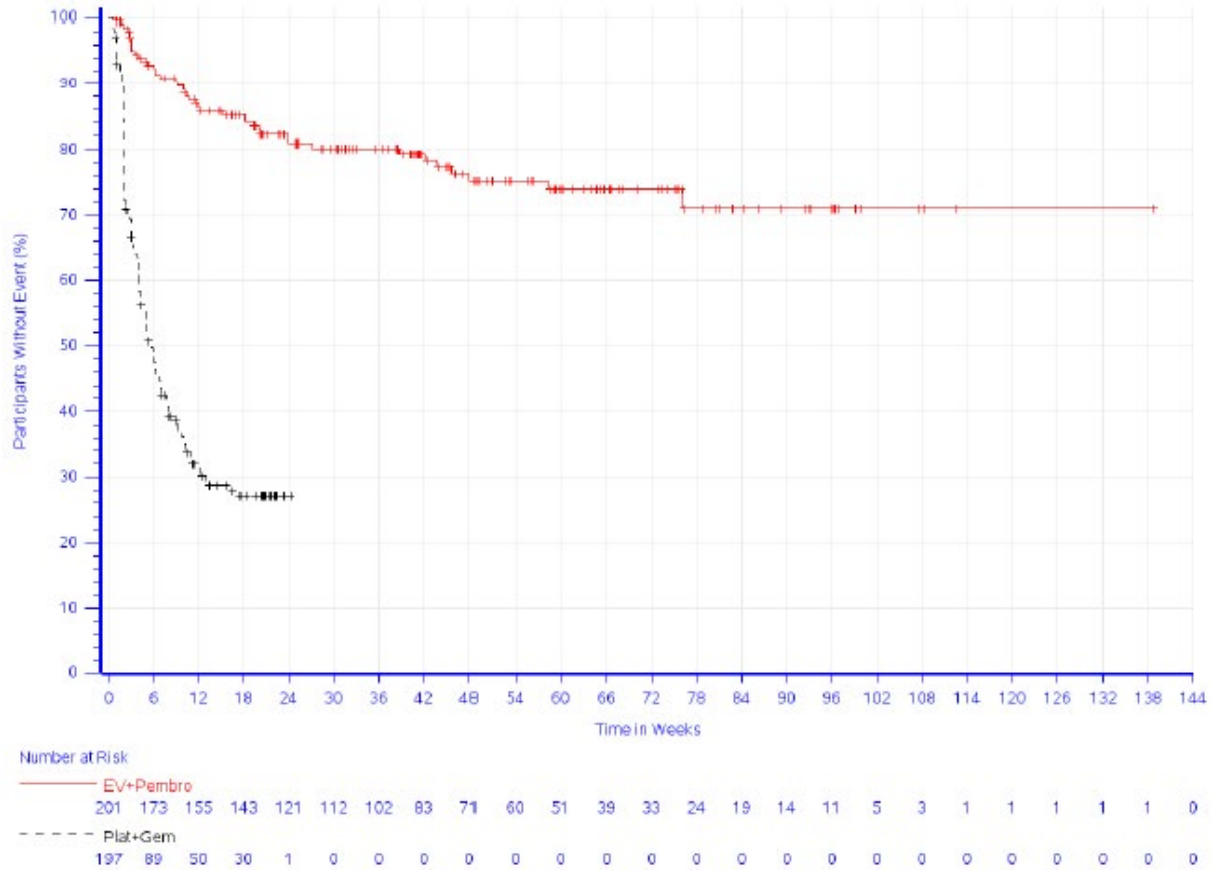


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 1. Datenschnitt (08.08.2023), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

Anhang B 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.

B.1 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
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)
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)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
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)
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)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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)
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)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.		
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 25: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N =239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,9)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	2 (0,8)	0 (0)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
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 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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

B.2 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136 (67,7)
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)
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)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
	Untersuchungen	111 (55,2)
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)
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)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
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)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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>		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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 (197)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.		
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 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39 (1. Datenschnitt 08.08.2023)		
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)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 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>		