

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab)

Addendum zum Projekt A24-98
(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: A25-22

Version: 1.0

Stand: 14.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1957

DOI: 10.60584/A25-22

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab) –
Addendum zum Projekt A24-98

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.02.2025

Interne Projektnummer

A25-22

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-22>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Addendum zum Projekt A24-98 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-22>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Katrin Nink
- Veronika Schneck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte).....	2
2.1.1 Begrenzung der maximalen Behandlungsdauer mit Pembrolizumab auf 35 Zyklen.....	2
2.1.2 Behandlung im Vergleichsarm der Studie EV-302 / KN-A39	3
2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Erhaltungstherapie mit Avelumab nicht Teil der Studienmedikation	3
2.1.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	6
2.2 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	8
2.2.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)	8
2.2.1.1 Patientencharakteristika.....	8
2.2.1.2 Angaben zum Studienverlauf.....	11
2.2.1.3 Folgetherapien	12
2.2.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene).....	16
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	16
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.2.2.3 Ergebnisse	22
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	32
2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	36
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	43
2.3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)	45
2.3.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)	45
2.3.1.1 Patientencharakteristika.....	45
2.3.1.2 Angaben zum Studienverlauf.....	48

2.3.1.3	Folgetherapien	50
2.3.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	54
2.3.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	54
2.3.2.2	Verzerrungspotenzial.....	55
2.3.2.3	Ergebnisse	57
2.3.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	66
2.3.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	70
2.3.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	70
2.3.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	78
2.4	Zusammenfassung.....	80
3	Literatur	81
Anhang A	Kippunktanalysen (ergänzende Darstellung)	83
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	87
B.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	87
B.1.1	Mortalität	87
B.1.2	Morbidität.....	89
B.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	95
B.1.4	Nebenwirkungen	101
B.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist.....	115
B.2.1	Mortalität	115
B.2.2	Morbidität.....	117
B.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	126
B.2.4	Nebenwirkungen	131
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	140
C.1	Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist (Cisplatin geeignet).....	140
C.2	Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist (Cisplatin ungeeignet)	149

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zu Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39 gemäß Angabe des pU	4
Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin	7
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	9
Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	11
Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	13
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	17
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	21
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	23
Tabelle 9: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	33
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	37
Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	44
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	46
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	49
Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	51
Tabelle 15: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	54

Tabelle 16: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	56
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	58
Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	67
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	71
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	78
Tabelle 21: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	80
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	140
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	145
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet).....	146
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)	147
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet).....	149
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) ..	152
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)	153
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) ..	154

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kippunktanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung.....	84
Abbildung 2: Kippunktanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung.....	86
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	87
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	88
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	89
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	89
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	90
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	90
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	91
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	91
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	92
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	92

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	93
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	93
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	94
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	94
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	95
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	95
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre	96
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre	96
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	97
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	97
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	98
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	98
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre	99
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre	99

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen	100
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen	100
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	101
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	101
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	102
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	102
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	103
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	103
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung	104
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	104
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung	105
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	105
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	106
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	106
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	107
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre	107

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre	108
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) .	108
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	109
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre.....	109
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre.....	110
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) .	110
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	111
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	111
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	112
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	112
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	113
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)	113
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet).....	114
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)...	115
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	116

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	116
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	117
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	117
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen	118
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen	118
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	119
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	119
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen.....	120
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer	120
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	121
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	121
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	122
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	122

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	123
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	123
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen	124
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen	124
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	125
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	125
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	126
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	126
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	127
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen	127
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer	128
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	128
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen	129

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer	129
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	130
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	130
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	131
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	131
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) ...	132
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) ...	132
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	133
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	133
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung	134
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) ...	134
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung	135
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	135
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	136
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) ...	136
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)	137

Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)...	137
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	138
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	138
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	139
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Nierenschädigung (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet).....	139

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
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 A24-98 (Enfortumab Vedotin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen des 2. Datenschnitts der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) EV-302 / KN-A39 inklusive zusätzlicher Analysen wie Sensitivitäts- und Kippunktanalysen [2-5] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [6].

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

Für die Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin im Rahmen der Dossierbewertung A24-98 (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) wurde die RCT EV-302 / KN-A39 herangezogen. Diese Studie untersucht den Vergleich von Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab) gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin) in der Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt.

Für die RCT EV-302 / KN-A39 hat der pU Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 08.08.2023 in Modul 4 A seines Dossiers dargestellt und dieser Datenschnitt wurde für die Bewertung herangezogen. Gemäß der Studienplanung war zudem ein 2. Datenschnitt vorgesehen, sofern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt keine statistische Signifikanz erreichen. Dieser Datenschnitt wurde von der Food and Drug Administration (FDA) angefordert [7] und durchgeführt [2].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Auswertungen des 2. Datenschnitts vom 08.08.2024 (d. h. durchgeführt 1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt) vorgelegt, darunter Auswertungen und Angaben zu Mortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie Angaben zu Beobachtungsdauern und Folgetherapien. In Bezug auf die Ergebnisse zur Mortalität hat der pU zum 2. Datenschnitt 3 Sensitivitätsanalysen analog zu den in seinem Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen sowie zusätzlich sogenannte Kippunktanalysen vorgelegt.

2.1 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie EV-302 / KN-A39 findet sich in der Dossierbewertung A24-98. Im Folgenden werden daher nur Aspekte beschrieben, für die sich im vorliegenden Addendum relevante Änderungen gegenüber der Dossierbewertung A24-98 ergeben. Da die eingeschlossene Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung relevant ist, werden zunächst fragestellungsübergreifende Aspekte beschrieben. Fragestellungsspezifische Aspekte sind für Fragestellung 1 in Abschnitt 2.2.1 und für Fragestellung 2 in Abschnitt 2.3.1 beschrieben.

2.1.1 Begrenzung der maximalen Behandlungsdauer mit Pembrolizumab auf 35 Zyklen

Die Behandlung mit Pembrolizumab war in der Studie EV-302 / KN-A39 abweichend von den Vorgaben der Fachinformation auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 24

Monate) begrenzt, wie in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [8]. Im Interventionsarm der Studie EV-302 / KN-A39 hatten zum 2. Datenschnitt 16 (6,7 %) der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation und 14 (6,9 %) der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation die 35 Behandlungszyklen abgeschlossen. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten wird weiterhin nicht davon ausgegangen, dass die Beschränkung auf maximal 35 Behandlungszyklen mit Pembrolizumab eine relevante Einschränkung der Behandlung darstellt.

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

Behandlung mit Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Wie in der Dossierbewertung A24-98 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 ergaben sich hingegen Abweichungen von der Fachinformation unter anderem in Bezug auf die Länge der Behandlungszyklen mit Cisplatin + Gemcitabin. Durch diese Abweichung 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 der Gesamtschau der verfügbaren Informationen aus öffentlich verfügbaren Quellen [9] sowie der Diskussion in den mündlichen Anhörungen zur Nutzenbewertung von Nivolumab (A24-70) [10] und zu der vorliegenden Nutzenbewertung zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (A24-98 und A24-99) [11] wird davon ausgegangen, dass sich durch diese Abweichung in der vorliegenden Situation keine zusätzliche Unsicherheit ergibt.

Insgesamt wird für das vorliegende Addendum anders als in der Dossierbewertung A24-98 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.

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

Wie in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der RCT EV-302 / KN-A39 in Bezug auf die Erhaltungstherapie mit Avelumab unvollständig umgesetzt, da ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten hat, obwohl diese gemäß Angabe des pU möglich gewesen wäre.

Der pU hat in Modul 4 A seines Dossiers allerdings weitere Angaben zur Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39 zum 1. Datenschnitt gemacht.

Wie in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben, lässt sich anhand dieser Angaben 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

Mit seiner Stellungnahme hat der pU entsprechende Angaben auch zum 2. Datenschnitt vorgelegt. Diese 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 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und Avelumab erhalten ^c , n (%)	84 (34,7)	49 (24,3)
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU nicht möglich, n (%)	83 (34,3) ^d	101 (50,0) ^d
Lost to follow-up ^e	1 (0,4)	1 (0,5)
< 4 Zyklen platinbasierter Chemotherapie abgeschlossen	13 (5,4)	22 (10,9)
Krankheitsprogress oder Tod ^e , davon	69 (28,5)	78 (38,6)
während der Chemotherapie ^f	60 (24,8)	63 (31,2)
innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis ^f	9 (3,7)	15 (7,4)
Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und Avelumab dennoch nicht erhalten, n (%)	69 (28,5) ^d	47 (23,3) ^d
Avelumab nicht erhalten und am Leben ^g	34 (14,0)	19 (9,4)
Avelumab nicht erhalten und verstorben	35 (14,5)	28 (13,9)
a. 236 der 242 (97,5 %) Patientinnen und Patienten haben eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. b. 197 der 202 (97,5 %) Patientinnen und Patienten haben eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. c. nach Abschluss der Chemotherapie d. eigene Berechnung e. während Chemotherapie oder innerhalb von 10 Wochen nach Chemotherapie f. Für den 2. Datenschnitt (08.08.2024) liegen in den Unterlagen des pU keine Angaben vor. Es wird davon ausgegangen, dass sich gegenüber dem 1. Datenschnitt (08.08.2023) keine Änderung ergeben hat. Die dargestellten Angaben beziehen sich auf den 1. Datenschnitt. g. Chemotherapie abgeschlossen und zum Zeitpunkt von Datenschnitt 2 (08.08.2024) am Leben n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		

Die Anteile der Patientinnen und Patienten der 3 oben beschriebenen Gruppen haben sich zum 2. Datenschnitt nur geringfügig geändert.

Die vom pU vorgelegten Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab nach seiner Einschätzung infrage kam und bei denen sie entweder umgesetzt oder nicht umgesetzt wurde, ermöglichen eine Beurteilung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie EV-302 / KN-A39 für die Nutzenbewertung. Auf weitere Punkte, die im Rahmen der Umsetzung einer Erhaltungstherapie in der Nutzenbewertung A24-98 adressiert wurden, wird im Folgenden eingegangen.

Weiterhin Unsicherheiten in Bezug auf Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab

Die Ergebnisse der RCT EV-302 / KN-A39 konnten auf Grundlage der im Dossier des pU vorgelegten Angaben für die Nutzenbewertung interpretiert werden. Die Aussagekraft der Studie war jedoch insbesondere aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab eingeschränkt. Daher konnten im Rahmen der Dossierbewertung auf Basis der RCT EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Zu der Unsicherheit infolge der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab trugen die folgenden drei Punkte bei, wie in der Dossierbewertung beschrieben:

- Avelumab war nicht Teil der Studienmedikation, sondern konnte gemäß Studienplanung (erstmalige Beschreibung der Möglichkeit einer Avelumab-Erhaltungstherapie mit Amendment 4 des Studienprotokolls am 11.11.2021) nach Abschluss bzw. Absetzen einer platinhaltigen Chemotherapie entsprechend prüfärztlicher Einschätzung und abhängig von lokaler Verfügbarkeit eingesetzt werden.
- Es fehlen konkrete Angaben zum Einsatz von Avelumab und es ist unklar, ob die Vorgaben der in Deutschland geltenden Fachinformation für Avelumab, beispielsweise zur Dosierung, eingehalten wurden. Ebenso liegen keine Informationen dazu vor, zu welchem Zeitpunkt nach Abschluss der Chemotherapie die Erhaltungstherapie mit Avelumab begonnen wurde.
- Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie hat der pU in seinem Dossier keine Angaben dazu gemacht, zu welchem Zeitpunkt innerhalb dieses Zeitfensters die jeweiligen Ereignisse eingetreten sind. Daher bleibt unklar, bei vielen Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress oder Tod innerhalb von 10 Wochen nach letzter Dosis der Chemotherapie ein früherer Einsatz einer Erhaltungstherapie mit Avelumab möglich gewesen wäre, von dem sie potenziell profitiert hätten.

Der erste Punkt liegt im Design der RCT EV-302 / KN-A39 bzw. der erst im Verlauf der Studie erfolgten Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie begründet und lässt sich daher nachträglich nicht verändern.

Bezogen auf den zweiten Punkt gibt der pU in seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung an, dass die Gabe von Avelumab in der Studie EV-302 / KN-A39 in erfahrenen Studienzentren erfolgt sei, die größtenteils ebenfalls an der RCT JAVELIN-Bladder 100 teilgenommen haben, die der Zulassung von Avelumab zugrunde lag. Insgesamt sei daher von einem sachgerechten Einsatz der Erhaltungstherapie mit Avelumab in der Studie EV-302 auszugehen. Der pU legt hierzu jedoch keine weiteren Angaben und keine Daten vor, wie beispielsweise zur eingesetzten Dosierung. Auch zur Länge der Zeit von Abschluss der Chemotherapie bis Beginn der Erhaltungstherapie mit Avelumab legt der pU weiterhin keine Daten vor.

Der dritte Punkt wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht adressiert, ohne dass dies durch den pU begründet wurde.

Insgesamt bestehen die in der Dossierbewertung beschriebenen Unsicherheiten in Bezug auf die Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab somit weiterhin.

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 zum 2. Datenschnitt für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung 3 Sensitivitätsanalysen analog zu den in seinem Dossier vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum 1. Datenschnitt vor. Wie in der Dossierbewertung beschrieben, werden diese Sensitivitätsanalysen insgesamt als sachgerecht betrachtet, um diesen Punkt bezogen auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu adressieren, sodass sich daraus keine zusätzliche Unsicherheit ergibt. Zusätzlich legt der pU eine sogenannte Kippunktanalyse vor, die auf Sensitivitätsanalyse 2 aufbaut und in Abschnitt 2.2.2.1 beschrieben ist.

Fazit und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Wie in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben, ist die Aussagekraft der Studie insbesondere aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab eingeschränkt. Für das vorliegende Addendum ergeben sich keine Punkte, die die daraus entstehende Unsicherheit reduzieren. Insgesamt können auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 für beide Fragestellungen der Dossierbewertung für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.1.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 2 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 2: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin / Carboplatin + Gemcitabin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
EV-302 / KN-A39	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30)	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs ^c	30 Tage nach der letzten Studienbehandlung
SUEs	90 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Interventionsarm oder 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Vergleichsarm sowie im Interventionsarm nach Therapieabbruch, falls eine antineoplastische Folgetherapie begonnen wurde
<p>a. Die Studie endet gemäß Studienplanung spätestens 5 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten oder wenn keine Patientin / kein Patient mehr in der Nachbeobachtung verbleibt. Der Sponsor kann die Studie jederzeit beenden.</p> <p>b. Dargestellt ist die geplante Dauer der Nachbeobachtung gemäß Studienplanung; Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn gekommen war, wurden 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.</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>	

Obwohl die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ebenso wie das Gesamtüberleben über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Ende der Studie beobachtet werden sollten, wurden gemäß Angabe in Modul 4 A des Dossiers 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. Mit seiner Stellungnahme hat der pU klargestellt, dass diese Zensierungsregel für die gemäß

Studienplanung präspezifizierten Responderanalysen zu BPI-SF Item 3 prädefiniert war und gleichermaßen auf die post hoc für das Dossier durchgeführten Responderanalysen angewandt wurde. Erhebungen, die nach Beginn einer Folgetherapie stattgefunden haben, gehen damit nicht in die Auswertungen ein. In der vorliegenden Datensituation, in der die Ereignisse ganz überwiegend zu einem frühen Zeitpunkt stattgefunden haben, führt dies jedoch nicht zu einer Einschränkung der Interpretierbarkeit der vorliegenden Auswertungen. Weitere Erläuterungen hierzu finden sich in der Dossierbewertung A24-98. Es ergeben sich daher keine Änderungen in Bezug auf die Interpretierbarkeit der Responderanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

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 siehe Abschnitt 2.1.

2.2.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (9)	65 (9)
Geschlecht [w / m], %	18 / 83	24 / 76
Region		
Europa	98 (41)	102 (42)
Nordamerika	57 (24)	51 (21)
Rest der Welt ^a	85 (35)	89 (37)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	136 (57)	128 (53)
1	100 (42)	111 (46)
2	4 (2)	2 (1)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1 ^b)
Nierenfunktion [CrCl in ml/min ^c], n (%)		
normal [> 90]	78 (33)	82 (34)
leicht reduziert [≥ 60 bis < 90]	116 (48)	122 (50)
moderat reduziert [≥ 30 bis < 60]	46 (19)	38 (16)
stark reduziert [≥ 15 bis < 30]	0 (0) ^b	0 (0) ^b
PD-L1-Status zu Studienbeginn [CPS], n (%)		
< 10	101 (42)	102 (42)
≥ 10	139 (58)	140 (58)
primärer Krankheitsursprung ^d		
oberer Harntrakt (Niere, Nierenbecken, Harnleiter)	61 (25)	49 (20)
unterer Harntrakt (Harnblase, Harnröhre)	177 (74)	193 (80)
unbekannt	2 (1 ^b)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	k. A. ^e	k. A. ^e
Lebermetastasen, n (%)	48 (20)	48 (20)
Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn, n (%)		
viszerale Metastasen	170 (71)	161 (67)
ausschließlich Lymphknotenmetastasen	60 (25)	67 (28)
keine Kategorie zutreffend	10 (4)	14 (6)
Therapieabbruch, n (%) ^f	187 (78) ^b	90 (37) ^b
Studienabbruch, n (%) ^g	110 (46)	160 (66)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
<p>a. Rest der Welt umfasst Argentinien, Australien, China, Israel, Japan, Russland, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand und Türkei.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Die CrCl wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatininwert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>d. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie war der primäre Krankheitsursprung überwiegend die Harnblase (67 % vs. 74 %) oder das Nierenbecken (20 % vs. 15 %); für die relevante Teilpopulation liegen nur die in der Tabelle dargestellten, zusammengefassten Angaben vor.</p> <p>e. Zur Krankheitsdauer liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt die Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung (Median [Q1; Q3]) im Interventionsarm 1,6 [1,1; 2,5] und im Vergleichsarm 1,6 [1,0; 2,3] Monate.</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (43 % vs. 13 %), Unerwünschtes Ereignis (25 % vs. 12 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen; weitere 8 % vs. 60 % der Patientinnen und Patienten haben die Therapie mit der Studienmedikation wie geplant beendet.</p> <p>g. Die Angaben umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 41 % vs. Kontrollarm: 62 %; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p> <p>CPS: Combined positive Score; CrCl: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Eine Beschreibung der Patientencharakteristika zu Studienbeginn der Studie EV-302 / KN-A39 findet sich in der Dossierbewertung A24-98.

Der pU hat mit seiner Stellungnahme Angaben zu den Therapie- und Studienabbrüchen in den jeweiligen Teilpopulationen sowie zu den häufigsten Abbruchgründen vorgelegt. Bezogen auf den 2. Datenschnitt waren die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch eine Krankheitsprogression (Interventions- vs. Vergleichsarm: 43 % vs. 13 %) oder ein unerwünschtes Ereignis (Interventions- vs. Vergleichsarm: 25 % 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 kam es in beiden Behandlungsarmen nur vereinzelt, bei jeweils weniger als 5 % der Patientinnen und Patienten (eigene Berechnung).

2.2.1.2 Angaben zum Studienverlauf

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

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

Studie (Datenschnitt) Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	10,0 [4,8; 22,4]	4,1 [3,2; 4,4]
Mittelwert (SD)	12,9 (9,8)	3,6 (1,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	23,9 [13,8; 30,1]	18,3 [7,9; 26,6]
Mittelwert (SD)	22,6 (10,4)	18,2 (11,3)
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	12,1 [5,9; 25,2]	5,9 [2,7; 12,2]
Mittelwert (SD)	15,5 (11,5)	9,2 (9,1)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	12,1 [5,9; 25,2]	5,9 [3,1; 12,2]
Mittelwert (SD)	15,5 (11,4)	9,2 (9,1)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	12,1 [5,9; 25,2]	5,9 [2,7; 12,2]
Mittelwert (SD)	15,5 (11,5)	9,2 (9,1)
Nebenwirkungen ^d		
Median [Q1; Q3]	13,5 [7,7; 25,0]	5,6 [4,9; 5,9]
Mittelwert (SD)	15,9 (9,1)	5,2 (1,3)
<p>a. Die Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 21 des letzten der 21-tägigen Behandlungszyklen, Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, Tod, Studienende oder Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>b. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Zeitpunkt, an dem Informationen zum Gesamtüberleben erhoben wurden.</p> <p>c. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des Endpunkts; Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn gekommen war, wurden zum Datum der letzten verfügbaren Erhebung des Endpunkts zensiert.</p> <p>d. Die Beobachtungszeit ist gemäß Angabe in den Unterlagen des pU definiert als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis 90 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Interventionsarm oder 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Vergleichsarm. Dies weicht von der Angabe gemäß Studienplanung ab (siehe Dossierbewertung A24-98), ohne dass dies durch den pU begründet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Angabe gemäß Studienplanung zutrifft.</p>		
N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation ist im Interventionsarm mit 10,0 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 4,1 Monaten. Dies ist darin begründet, dass im Interventionsarm eine Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität vorgesehen war (Pembrolizumab für maximal 35 Zyklen), während im Vergleichsarm die Behandlung auf maximal 6 Zyklen festgelegt war. Die angegebene Behandlungsdauer für den Vergleichsarm berücksichtigt nicht die Dauer einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zum vorliegenden 2. Datenschnitt mit 23,9 vs. 18,3 Monaten deutlich länger als zum 1. Datenschnitt mit 14,4 vs. 12,2 Monaten. Für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt nur geringfügig länger als zum 1. Datenschnitt, während sich für den Vergleichsarm keine Änderungen ergeben. Wie in Abschnitt 2.1.4 beschrieben, wurden 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 I 4.2.1 der Dossierbewertung A24-98.

Wie in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben, führt die fixe Behandlungsdauer für die Studienmedikation 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 Aussage-sicherheit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2.2).

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

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
Studie EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Folgetherapie erhalten ^a	103 (42,9) ^b	178 (73,6) ^b
systemische Therapie für progressive Erkrankung	87 (36,3) ^b	118 (48,8) ^b
Erhaltungstherapie	11 (4,6)	92 (38,0)
Avelumab	9 (3,8) ^b	86 (35,5) ^b
Pembrolizumab	0 (0 ^b)	5 (2,1 ^b)
palliative Radiotherapie	33 (13,8)	32 (13,2)
chirurgischer Eingriff	9 (3,8)	13 (5,4)
keine Folgetherapie erhalten	137 (57,1)	64 (26,4)
keine Krankheitsprogression	101 (42,1) ^b	32 (13,2) ^b
noch unter Erstlinientherapie	32 (13,3)	0 (0)
Studienabbruch	42 (17,5) ^b	53 (21,9) ^b
unter Erstlinientherapie verstorben	35 (14,6)	46 (19,0)
andere Gründe	12 (5,0) ^b	5 (2,1 ^b)
1. systemische Folgetherapie nach Progression unter Erhaltungstherapie	10 (4,2) ^b	44 (18,2) ^b
platinbasierte Therapie	8 (3,3) ^b	4 (1,7 ^b)
cisplatinbasierte Therapie	6 (2,5) ^b	2 (0,8 ^b)
PD-1/-L1-basierte Therapie	0 (0 ^b)	6 (2,5 ^b)
Pembrolizumab	0 (0 ^b)	4 (1,7 ^b)
andere Wirkstoffe	2 (0,8) ^b	34 (14,0) ^b
Enfortumab Vedotin	2 (0,8)	20 (8,3) ^b
Taxane	0 (0)	8 (3,3) ^b
1. systemische Folgetherapie nach Progression ohne Erhaltungstherapie	77 (32,1) ^b	74 (30,6) ^b
platinbasierte Therapie	64 (26,7) ^b	5 (2,1 ^b)
cisplatinbasierte Therapie	38 (15,8) ^b	2 (0,8 ^b)
carboplatinbasierte Therapie	26 (10,8) ^b	3 (1,2 ^b)
PD-1/-L1-basierte Therapie	3 (1,3) ^b	63 (26,0) ^b
Atezolizumab	1 (0,4) ^b	19 (7,9) ^b
Pembrolizumab	2 (0,8) ^b	39 (16,1) ^b
andere Wirkstoffe	10 (4,2) ^b	6 (2,5) ^b
Sacituzumab govitecan	3 (1,3) ^b	0 (0 ^b)
Taxane	1 (0,4) ^b	4 (1,7 ^b)

Tabelle 5: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 240	Cisplatin + Gemcitabin N = 242
	2. systemische Folgetherapien nach Progression unter Erhaltungstherapie	7 (2,9 ^b)
platinbasierte Therapie	1 (0,4 ^b)	6 (2,5 ^b)
cisplatinbasierte Therapie	0 (0 ^b)	3 (1,2 ^b)
carboplatinbasierte Therapie	1 (0,4 ^b)	3 (1,2 ^b)
andere Wirkstoffe	5 (2,1 ^b)	14 (5,8 ^b)
Erdafitinib	0 (0 ^b)	3 (1,2 ^b)
Enfortumab Vedotin	0 (0 ^b)	4 (1,7 ^b)
Sacituzumab govitecan	1 (0,4 ^b)	5 (2,1 ^b)
2. systemische Folgetherapien nach Progression ohne Erhaltungstherapie	27 (11,3 ^b)	23 (9,5 ^b)
platinbasierte Therapie	5 (2,1 ^b)	0 (0 ^b)
cisplatinbasierte Therapie	3 (1,3 ^b)	0 (0 ^b)
PD-1/-L1-basierte Therapie	5 (2,1 ^b)	3 (1,2 ^b)
Pembrolizumab	3 (1,3 ^b)	0 (0 ^b)
andere Wirkstoffe	17 (7,1 ^b)	20 (8,3 ^b)
Erdafitinib	6 (2,5 ^b)	0 (0 ^b)
Enfortumab Vedotin	0 (0 ^b)	14 (5,8 ^b)
Sacituzumab govitecan	5 (2,1 ^b)	2 (0,8 ^b)
Taxane	5 (2,1 ^b)	3 (1,2 ^b)
a. einschließlich Erhaltungstherapien b. eigene Berechnung n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung A24-98 umfassten die Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien im Dossier des pU sowohl systemische Therapien zur Behandlung einer progressiven Erkrankung als auch Erhaltungstherapien. Dies ist nicht sachgerecht. Aus den Angaben im Dossier des pU ließ sich zudem nicht entnehmen, welche Folgetherapien nach Krankheitsprogression unter einer Erhaltungstherapie mit Avelumab eingesetzt wurden.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU nun Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien vorgelegt, in denen systemische Therapien zur Behandlung einer progressiven Erkrankung und Erhaltungstherapien separat dargestellt sind und aus denen sich entnehmen

lässt, welche antineoplastische Folgetherapien nach Krankheitsprogression unter Erhaltungstherapie oder nach Krankheitsprogression ohne Erhaltungstherapie eingesetzt wurden. Zudem ist angegeben, aus welchen Gründen ein Teil der Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie erhalten hat.

Aus diesen Angaben geht hervor, dass in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der RCT EV-302 / KN-A39 zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts im Interventionsarm insgesamt 87 (36 %) und im Vergleichsarm 118 (49 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 systemische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung erhalten hatten.

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression als Ereignis für das progressionsfreie Überleben (PFS-Ereignis) auftrat (125 [52,1 %] Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 147 [60,7 %] Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) bedeutet dies, dass im Interventionsarm 70 % und im Vergleichsarm 80 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression mindestens 1 Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung erhielten (eigene Berechnung). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie muss bei jeder Patientin und jedem Patienten die Fähigkeit und Sinnhaftigkeit einer Zweitlinientherapie überprüft werden [12], sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 insgesamt angemessen erscheint.

Im Interventionsarm war überwiegend eine platinbasierte Chemotherapie die erste Folgetherapie nach Krankheitsprogression unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Dies entspricht aktuellen Leitlinienempfehlungen [13].

Bei Krankheitsprogression unter platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie wird Pembrolizumab oder Atezolizumab empfohlen [12,13]. Im Vergleichsarm erhielten nach Krankheitsprogression ohne vorhergehende Erhaltungstherapie jeweils 16 % bzw. 8 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation diese Wirkstoffe als erste systemische Folgetherapie; dies entspricht 26 % und 53 % der Patientinnen und Patienten, die nach Krankheitsprogression ohne vorhergehende Erhaltungstherapie eine systemische Folgetherapie erhalten haben.

Bei Krankheitsprogression unter Erhaltungstherapie mit Avelumab im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie oder unter Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab oder Atezolizumab werden primär Erdafitinib (bei bestimmten Patientinnen und Patienten) und Enfortumab Vedotin empfohlen und mit geringerem Empfehlungsgrad Sacituzumab Govitecan, Vinflunin oder Taxane [13]. Entsprechende Wirkstoffe, insbesondere Enfortumab Vedotin, wurden im Vergleichsarm häufig in entsprechenden Situationen eingesetzt (siehe Tabelle 5).

Auf Grundlage der vorliegenden Angaben sowie der Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie wird davon ausgegangen, dass Folgetherapien in der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 zum 2. Datenschnitt überwiegend angemessen eingesetzt wurden.

2.2.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EV-302 / KN-A39 als niedrig eingestuft, wie in der Dossierbewertung A24-98 ausgeführt.

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 1 zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

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

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 27.0).
 c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
 d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs)

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

Im Folgenden sind nur Aspekte aufgeführt, für die sich eine relevante Änderung gegenüber der Dossierbewertung A24-98 ergibt.

Gesamtüberleben: Kippunktanalysen des pU

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 mit seiner Stellungnahme zum 2. Datenschnitt für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung 3 Sensitivitätsanalysen vor. Diese entsprechen in ihren Annahmen den in seinem Dossier vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum 1. Datenschnitt. Zusätzlich legt der pU sogenannte Kippunktanalysen vor, die auf die Sensitivitätsanalyse 2 aufbauen. Die Sensitivitätsanalyse 2 geht, wie in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben, davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten der in Abschnitt 2.1.3 beschriebenen Gruppe 3 (Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und dennoch kein Avelumab erhalten), die verstorben sind, stattdessen bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts überlebt hätten und somit das bestmögliche Überleben in der Studie gezeigt hätten. Bei den Kippunktanalysen wurden sukzessive Patientinnen und Patienten, die in der Sensitivitätsanalyse 2 als überlebt imputiert worden sind, zu ihrem ursprünglichen Todeszeitpunkt als verstorben gewertet, während die verbliebenen Patienten weiterhin als überlebt in die Analyse eingehen [2,4]. Die Todesereignisse werden dabei gemäß pU in aufsteigender Reihenfolge wieder als solche gewertet, d. h. Patientinnen und Patienten mit kürzerer tatsächlicher Überlebenszeit gehen als erste wieder in die Analyse ein [11].

Die Kippunktanalysen zeigen somit, bei welchem Anteil der als überlebt imputierten Patientinnen und Patienten im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 2 jeweils die Schwellenwerte für verschiedene Ausmaße des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG [14] überschritten werden.

Da der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei tatsächlicher Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab überlebt hätten, nicht bekannt ist, nimmt der pU des Weiteren an, dass der erwartbare Anteil an Todesfällen unter Patientinnen und Patienten der Gruppe 3 (Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und dennoch kein Avelumab erhalten) bei tatsächlicher Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab dem Anteil an Todesfällen unter Patientinnen und Patienten der Gruppe 1 (Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und Avelumab erhalten) entspricht. Diesen Vergleich der Anteile zieht der pU zur Bestimmung des Ausmaßes heran. Der Vergleich geht jedoch von einer vollständigen Vergleichbarkeit dieser 2 Patientengruppen unter Berücksichtigung der Therapieentscheidungen nach Abschluss der platinbasierten Chemotherapie aus. Die Entscheidung für eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erfolgte anhand prüfärztlicher Einschätzungen und war abhängig von lokaler Verfügbarkeit, z. B. war Avelumab in der EU und in den USA früher erhältlich als in anderen Ländern.

Des Weiteren ergibt sich eine weitere Unsicherheit daraus, dass die Reihenfolge der Patientinnen und Patienten, denen wieder der tatsächliche Todeszeitpunkt zugeordnet wird,

die Intervention bevorzugt, d. h. die Ausmaßgrenzen werden schneller, also mit kleineren Anteilen erreicht. So wird gemäß Kippunktanalyse bezogen auf Fragestellung 1 die Ausmaßgrenze für einen erheblichen Zusatznutzen ab einem Anteil von 43 % (15/35) an Todesfällen unter Patientinnen und Patienten der Gruppe 3 (Erhaltungstherapie mit Avelumab gemäß pU möglich und dennoch kein Avelumab erhalten) erreicht, während der pU davon ausgeht, dass der erwartbare Anteil an Todesfällen bei vollständiger Umsetzung der Erhaltungstherapie mit Avelumab in dieser Gruppe bei 49 % (17/35) gelegen hätte. Dieser Unterschied beruht aber letztendlich nur auf 2 Patientinnen und Patienten. In Fragestellung 2 ist der Unterschied zwischen den entsprechenden Anteilen zwar größer (49 % vs. 57 %), jedoch ist dort die Einschätzung des Ausmaßes schon aufgrund der Hauptanalyse sowie der 3 Sensitivitätsanalysen gegeben.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Kippunktanalysen nicht ausreichend sicher und beruhen auf nicht überprüfbaren Annahmen, sodass sie nicht geeignet sind, um zusätzlich zu den vorgelegten Sensitivitätsanalysen das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Daher werden die Ergebnisse der Kippunktanalysen nicht herangezogen. Sie sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

Endpunkte zu Schmerz (BPI-SF)

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) hat der pU in seinem Dossier jeweils Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 2 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10) vorgelegt. Für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) waren diese Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da die Responseschwelle von ≥ 2 Punkten für diese Endpunkte nicht prädefiniert war und nicht genau 15 % der Skalenspannweite entspricht, wie gemäß Allgemeinen Methoden des IQWiG [14] für post hoc spezifizierte Responderanalysen zur Nutzenbewertung erforderlich ist.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU für die Endpunkte Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) und die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) Responderanalysen über die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte vorgelegt, was 15 % der Skalenspannweite und somit den Kriterien gemäß Allgemeinen Methoden entspricht. Die entsprechenden Auswertungen werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

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

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtüberleben	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	Periphere Neuropathie (SMQ, UEs)	Hautreaktionen ^c	Schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs ^a)	Schwere Nephrotoxizität ^d	Weitere spezifische UEs ^{a,e}
EV-302 / KN-A39	N	N	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^h	H ^h	H ⁱ	H ^h	H ^h	H ^{f, h}	H ^{f, h}	H ^h	H ^h	H ^{f, h}
<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 (Version 27.0). c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, soweit es sich nicht um schwere oder schwerwiegende UEs handelt g. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen i. 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 für die Ergebnisse des Endpunkts Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g) wird als hoch eingestuft. Grund dafür ist der im Studienverlauf sinkende Rücklauf des 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.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aller weiteren Endpunkte ist in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben und ändert sich für das vorliegende Addendum nicht.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39, wie in der Dossierbewertung A24-98 sowie Abschnitt 2.1.3 des vorliegenden Addendums 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 vorliegenden Bewertung ist allerdings reduziert. Auch die verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen trägt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit bei. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab mit Cisplatin + Gemcitabin zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie geeignet ist, zusammen. Die Daten aus den Unterlagen des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	18,4 [16,4; 21,6] 149 (61,6)	0,54 [0,42; 0,70]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 1 ^b)	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	26,5 [19,5; n. b.] 114 (47,1)	0,71 [0,54; 0,93]; 0,012 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2 ^c)	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	28,6 [21,1; n. b.] 114 (47,1)	0,79 [0,60; 1,03]; 0,077 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3 ^d)	240	36,7 [31,5; n. b.] 100 (41,7)	242	21,9 [19,5; 26,6] 140 (57,9)	0,61 [0,47; 0,79]; < 0,001 ^a
Morbidität					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^e	240	2,0 [1,3; 4,5] 132 (55,0)	242	1,8 [1,1; 3,2] 115 (47,5)	0,89 [0,68; 1,17]; 0,410 ^a
<i>Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6 – Zeit bis zur 1. Verschlech- terung, ergänzend dargestellt)^f</i>	240	12,1 [7,3; 28,6] 99 (41,3)	242	n. e. [8,1; n. b.] 72 (29,8)	1,04 [0,75; 1,46]; 0,802 ^o
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f	240	2,3 [1,5; 5,2] 137 (57,1)	242	2,0 [1,1; 4,5] 109 (45,0)	0,95 [0,72; 1,26]; 0,726 ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)					
Fatigue	240	0,4 [0,4; 0,6] 170 (70,8)	242	0,4 [0,4; 0,6] 158 (65,3)	0,80 [0,63; 1,02]; 0,080 ^a
Übelkeit und Erbrechen	240	2,0 [1,1; 4,6] 134 (55,8)	242	0,4 [0,4; 0,8] 142 (58,7)	0,56 [0,43; 0,73]; < 0,001 ^a
Schmerzen	240	0,7 [0,5; 1,3] 151 (62,9)	242	1,1 [0,6; 1,4] 130 (53,7)	1,04 [0,80; 1,35]; 0,793 ^a
Dyspnoe	240	2,4 [1,6; 4,6] 140 (58,3)	242	2,0 [1,7; 3,9] 109 (45,0)	1,04 [0,79; 1,37]; 0,773 ^a
Schlaflosigkeit	240	2,3 [0,9; 4,5] 127 (52,9)	242	2,0 [0,9; 3,8] 116 (47,9)	0,76 [0,58; 1,01]; 0,063 ^a
Appetitverlust	240	0,9 [0,6; 1,7] 144 (60,0)	242	0,6 [0,4; 0,9] 132 (54,5)	0,75 [0,58; 0,97]; 0,024 ^a

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Verstopfung	240	2,2 [1,5; 4,5] 128 (53,3)	242	0,7 [0,4; 1,3] 134 (55,4)	0,59 [0,46; 0,78]; < 0,001 ^a
Diarrhö	240	2,0 [1,3; 3,8] 139 (57,9)	242	3,1 [2,0; 9,3] 98 (40,5)	1,13 [0,86; 1,50]; 0,371 ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h)	240	2,5 [1,3; 5,2] 144 (60,0)	242	2,2 [1,5; 3,2] 113 (46,7)	1,02 [0,78; 1,34]; 0,913 ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ					
globaler Gesundheitsstatus	240	0,7 [0,6; 1,3] 158 (65,8)	242	0,9 [0,6; 1,1] 133 (55,0)	0,88 [0,68; 1,14]; 0,344 ^a
körperliche Funktion	240	1,1 [0,6; 1,6] 165 (68,8)	242	0,9 [0,6; 1,1] 138 (57,0)	0,92 [0,72; 1,18]; 0,472 ^a
Rollenfunktion	240	0,6 [0,4; 0,8] 166 (69,2)	242	0,4 [0,4; 0,9] 140 (57,9)	0,90 [0,70; 1,16]; 0,469 ^a
emotionale Funktion	240	3,2 [2,0; 10,1] 126 (52,5)	242	3,8 [2,0; 11,4] 96 (39,7)	1,02 [0,76; 1,36]; 0,905 ^a
kognitive Funktion	240	1,8 [1,1; 2,3] 148 (61,7)	242	0,9 [0,6; 1,5] 130 (53,7)	0,89 [0,69; 1,16]; 0,408 ^a
soziale Funktion	240	0,7 [0,5; 1,1] 164 (68,3)	242	0,9 [0,6; 1,1] 130 (53,7)	1,16 [0,90; 1,49]; 0,236 ^a
Nebenwirkungen^j					
UEs (ergänzend dargestellt)	239	0,2 [0,2; 0,2] 239 (100,0)	236	0,1 [0,1; 0,2] 234 (99,2)	–
SUEs	239	18,0 [9,5; n. b.] 112 (46,9)	236	n. e. 83 (35,2)	0,91 [0,67; 1,23]; 0,543 ^k
schwere UEs ^l	239	4,2 [3,0; 6,0] 168 (70,3)	236	1,4 [1,0; 1,8] 175 (74,2)	0,52 [0,41; 0,66]; < 0,001 ^k
Abbruch wegen UEs ^m	239	12,2 [9,7; 17,9] 110 (46,0)	236	n. e. 58 (24,6)	0,73 [0,50; 1,06]; 0,095 ^k
immunvermittelte UEs ⁿ (ergänzend dargestellt)	239	12,6 [7,2; n. b.] 108 (45,2)	236	n. e. 10 (4,2)	–

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte SUEs ⁿ	239	n. e. 36 (15,1)	236	n. e. 2 (0,8)	11,08 [2,61; 46,92]; < 0,001 ^k
immunvermittelte schwere UEs ^{l, n}	239	n. e. 51 (21,3)	236	n. e. 3 (1,3)	11,07 [3,40; 36,11]; < 0,001 ^k
periphere Neuropathie (SMQ, UEs) ^o	239	4,4 [3,5; 5,1] 163 (68,2)	236	n. e. 43 (18,2)	3,30 [2,33; 4,67]; < 0,001 ^k
Hautreaktionen ^p	239	0,5 [0,4; 0,6] 204 (85,4)	236	n. e. 61 (25,8)	5,90 [4,40; 7,89]; < 0,001 ^k
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) ^l	239	n. e. 19 (7,9)	236	n. e. 2 (0,8)	7,70 [1,77; 33,57]; 0,001 ^k
schwere Nephrotoxizität ^{l, q}	239	n. e. 17 (7,1)	236	n. e. 16 (6,8)	0,69 [0,33; 1,46]; 0,330 ^k
weitere spezifische UEs					
Übelkeit (PT, UEs)	239	n. e. 63 (26,4)	236	3,3 [2,1; n. b.] 120 (50,8)	0,36 [0,26; 0,49]; < 0,001 ^k
Erbrechen (PT, UEs)	239	n. e. 27 (11,3)	236	n. e. 42 (17,8)	0,47 [0,28; 0,79]; 0,004 ^k
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	239	24,6 [12,7; n. b.] 93 (38,9)	236	n. e. 14 (5,9)	5,30 [2,98; 9,41]; < 0,001 ^k
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 ^k
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	239	n. e. 40 (16,7)	236	n. e. 2 (0,8)	13,47 [3,21; 56,56]; < 0,001 ^k
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	239	n. e. 28 (11,7)	236	n. e. 6 (2,5)	3,22 [1,29; 7,99]; 0,008 ^k
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	239	n. e. 26 (10,9)	236	n. e. 4 (1,7)	4,07 [1,37; 12,04]; 0,006 ^k
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^l	239	n. e. 17 (7,1)	236	4,9 [3,0; n. b.] 110 (46,6)	0,08 [0,05; 0,15]; < 0,001 ^k
Harnwegsinfektion (PT, schwere UEs) ^l	239	n. e. 8 (3,3)	236	6,1 [6,1; n. b.] 19 (8,1)	0,32 [0,13; 0,76]; 0,007 ^k

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Diarrhö (PT, schwere UEs) ^l	239	n. e. 11 (4,6)	236	n. e. 2 (0,8)	4,34 [0,94; 20,10] ^f ; 0,040 ^k
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) ^l	239	n. e. 17 (7,1)	236	n. e. 24 (10,2)	0,30 [0,14; 0,68]; 0,002 ^k
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) ^l	239	n. e. 11 (4,6)	236	n. e. 1 (0,4)	7,95 [0,995; 63,60] ^f ; 0,020

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

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

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

d. Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde; zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A24-98.

e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A24-98

f. Eine Zunahme des Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A24-98

g. 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).

h. 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).

i. 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).

j. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
k. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test l. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 m. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15]. n. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 27.0). o. Für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SMQ periphere Neuropathie zeigt sich folgendes Ergebnis: 19 (7,9) vs. 0 (0); HR: n. b. [n. b.; n. b.]; p = 0,0512; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 36 p. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich folgendes Ergebnis: 40 (16,7) vs. 0 (0); HR: n. b. [n. b.; n. b.]; p < 0,001; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 38 q. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) r. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.3 des vorliegenden Addendums sowie Dossierbewertung A24-98).

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 (zur Begründung siehe Dossierbewertung A24-98).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Auch in den vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3, 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 Dossierbewertung A24-98), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. In der Sensitivitätsanalyse 2, die von der Maximalannahme ausgeht, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten, bleibt der Effekt nicht erhalten. Da die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten dieser Annahme (alle Patientinnen und Patienten überleben bis zum Datenschnitt) mit zunehmender Beobachtungsdauer, d. h. für den 2. Datenschnitt im Vergleich zum 1. Datenschnitt, immer weiter abnimmt, stellt dies in der vorliegenden Datensituation einen Zusatznutzen nicht infrage. Das unterschiedliche Ausmaß der Ergebnisse der verschiedenen Analysen (von fehlender statistischer Signifikanz in Sensitivitätsanalyse 2 bis zu erheblich in Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse 3) trägt aber weiterhin dazu bei, dass der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden kann. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch nicht quantifizieren lässt (siehe Abschnitt 2.2.3.1).

Morbidität

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

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

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

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich ein jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.2.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

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

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.2.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegen Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und Metastasen vor (siehe Abschnitt 2.2.2.4). Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

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

Schwere UEs

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

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

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

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

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

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

Weitere spezifische UEs

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

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

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

Erbrechen (UEs)

Für den Endpunkt Erbrechen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.2.2.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt

für einen höheren oder geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 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 9 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Anhang B.1 dargestellt.

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
Alter						
< 65 Jahre	105	1,8 [0,9; 7,3] 62 (59,0)	106	0,6 [0,4; 1,2] 61 (57,5)	0,61 [0,41; 0,90]	0,014
≥ 65 Jahre	135	0,6 [0,5; 1,1] 103 (76,3)	136	1,1 [0,7; 1,5] 77 (56,6)	1,20 [0,87; 1,65]	0,283
					Interaktion:	0,007 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, soziale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
Alter						
< 65 Jahre	105	2,0 [0,7; 3,9] 68 (64,8)	106	0,6 [0,4; 1,3] 57 (53,8)	0,85 [0,57; 1,26]	0,436
≥ 65 Jahre	135	0,6 [0,4; 0,7] 96 (71,1)	136	0,9 [0,6; 1,1] 73 (53,7)	1,44 [1,03; 2,01]	0,028
					Interaktion:	0,033 ^c
Metastasen						
viszerale Metastasen	170	0,7 [0,4; 1,1] 114 (67,1)	161	1,1 [0,5; 1,8] 78 (48,4)	1,41 [1,01; 1,96]	0,034
ausschließlich Lymphknoten	60	0,9 [0,4; 1,3] 43 (71,7)	67	0,6 [0,4; 0,9] 43 (64,2)	0,93 [0,56; 1,56]	0,738
					Interaktion:	0,031 ^c
Erbrechen (PT, UEs)^d						
Alter						
< 65 Jahre	105	n. e. 11 (10,5)	102	n. e. 28 (27,5)	0,28 [0,13; 0,59]	< 0,001
≥ 65 Jahre	134	n. e. 16 (11,9)	134	n. e. 14 (10,4)	0,85 [0,40; 1,83]	0,680
					Interaktion:	0,017 ^c

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Cisplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)^d						
Alter						
< 65 Jahre	105	n. e. 5 (4,8)	102	n. e. 20 (19,6)	0,09 [0,02; 0,37]	< 0,001
≥ 65 Jahre	134	n. e. 12 (9,0)	134	n. e. 13 (9,7)	0,30 [0,10; 0,89]	0,022
					Interaktion:	0,023 ^c
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Region, PD-L1-Expression und Lebermetastasen sowie Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung</p> <p>b. Eine 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>c. p-Wert aus Wald-Test basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Variable Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung</p> <p>d. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin +

Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe.

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

Soziale Funktion

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

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Erbrechen (UEs)

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

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren als auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 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 [14].

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 2.2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 10).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus den Unterlagen des pU 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, Verstopfung sowie Appetitverlust, jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30, liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) 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	36,7 vs. 18,4 Monate HR: 0,54 [0,42; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Sensitivitätsanalyse 1 ^c	36,7 vs. 26,5 Monate HR: 0,71 [0,54; 0,93]; p = 0,012	
Sensitivitätsanalyse 2 ^d	36,7 vs. 28,6 Monate HR: 0,79 [0,60; 1,03]; p = 0,077	
Sensitivitätsanalyse 3 ^e	36,7 vs. 21,9 Monate HR: 0,61 [0,47; 0,79]; 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: 0,89 [0,68; 1,17]; p = 0,410	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	2,3 vs. 2,0 Monate HR: 0,95 [0,72; 1,26]; p = 0,726	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	0,4 vs. 0,4 Monate HR: 0,80 [0,63; 1,02]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,0 vs. 0,4 Monate HR: 0,56 [0,43; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schmerzen	0,7 vs. 1,1 Monate HR: 1,04 [0,80; 1,35]; p = 0,793	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	2,4 vs. 2,0 Monate HR: 1,04 [0,79; 1,37]; p = 0,773	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	2,3 vs. 2,0 Monate HR: 0,76 [0,58; 1,01]; p = 0,063	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	0,9 vs. 0,6 Monate HR: 0,75 [0,58; 0,97]; p = 0,024	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
Verstopfung	2,2 vs. 0,7 Monate HR: 0,59 [0,46; 0,78]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	2,0 vs. 3,1 Monate HR: 1,13 [0,86; 1,50]; p = 0,371	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	2,5 vs. 2,2 Monate HR: 1,02 [0,78; 1,34]; p = 0,913	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) 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: 0,88 [0,68; 1,14]; p = 0,344	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion Alter		
< 65 Jahre	1,8 vs. 0,6 Monate HR: 0,61 [0,41; 0,90]; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	0,6 vs. 1,1 Monate HR: 1,20 [0,87; 1,65]; p = 0,283	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,6 vs. 0,4 Monate HR: 0,90 [0,70; 1,16]; p = 0,469	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	3,2 vs. 3,8 Monate HR: 1,02 [0,76; 1,36]; p = 0,905	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	1,8 vs. 0,9 Monate HR: 0,89 [0,69; 1,16]; p = 0,408	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	0,7 vs. 0,9 Monate HR: 1,16 [0,90; 1,49]; p = 0,236	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^h		
SUEs	18,0 vs. n. e. Monate HR: 0,91 [0,67; 1,23]; p = 0,543	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere UEs	4,2 vs. 1,4 Monate HR: 0,52 [0,41; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs ⁱ	12,2 vs. n. e. Monate HR: 0,73 [0,50; 1,06]; p = 0,095	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 11,08 [2,61; 46,92] HR: 0,09 [0,02; 0,38] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 11,07 [3,40; 36,11] HR: 0,09 [0,03; 0,29] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
periphere Neuropathie (UEs)	4,4 vs. n. e. Monate HR: 3,30 [2,33; 4,67] HR: 0,30 [0,21; 0,43] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hautreaktionen (UEs)	0,5 vs. n. e. Monate HR: 5,90 [4,40; 7,89] HR: 0,17 [0,13; 0,23] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hyperglykämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 7,70 [1,77; 33,57] HR: 0,13 [0,03; 0,57] ^g ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,69 [0,33; 1,46]; p = 0,330	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs		
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. 3,3 Monate HR: 0,36 [0,26; 0,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UEs) Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,28 [0,13; 0,59]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,85 [0,40; 1,83]; p = 0,680	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen (UEs)	24,6 vs. n. e. Monate HR: 5,30 [2,98; 9,41] HR: 0,19 [0,11; 0,34] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,09 [0,02; 0,37]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89]; p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
endokrine Erkrankung (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 13,47 [3,21; 56,56] HR: 0,07 [0,02; 0,31] ^g ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,22 [1,29; 7,99] HR: 0,31 [0,13; 0,77] ^g ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,07 [1,37; 12,04] HR: 0,25 [0,08; 0,73] ^g ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e. vs. 4,9 Monate HR: 0,08 [0,05; 0,15]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Harnwegsinfektion (schwere UEs)	n. e. vs. 6,1 Monate HR: 0,32 [0,13; 0,76]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 4,34 [0,94; 20,10] HR: 0,23 [0,05; 1,07] ^g ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^j , Ausmaß: gering ^k
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,14; 0,68]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 7,95 [0,995; 63,60] HR: 0,13 [0,02; 1,01] ^g ; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^j , Ausmaß: gering ^k
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c. Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>d. Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>e. Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde. zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A24-98</p> <p>f. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</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. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15].</p> <p>j. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>k. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 11 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 11: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer^a	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliche Funktion (je EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: 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 ▪ Diarrhö (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erbrechen (UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15].	
a. Für die Endpunkte der Nebenwirkungen führt die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sich jedoch nicht quantifizieren lässt, da sich die Ergebnisse der Haupt- und Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihres Ausmaßes unterscheiden. Dass der Vorteil in der Sensitivitätsanalyse 2 nicht erhalten bleibt, die von der Maximalannahme ausgeht, dass alle Patientinnen und Patienten, die kein Avelumab erhalten haben, obwohl diese Therapie für sie geeignet gewesen wäre, im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten, stellt in der vorliegenden Datensituation einen Zusatznutzen nicht infrage, trägt jedoch dazu bei, dass dieser nicht quantifiziert werden kann.

In Bezug auf alle weiteren Endpunkte ergeben sich keine für die Gesamtabwägung maßgeblichen Änderungen gegenüber der Dossierbewertung A24-98.

Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15].

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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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)

2.3.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	72 (8)
Geschlecht [w / m], %	28 / 72	25 / 75
Region		
Europa	74 (37)	95 (47)
Nordamerika	46 (23)	34 (17)
Rest der Welt ^a	82 (41)	73 (36)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	87 (43)	87 (43)
1	104 (51)	105 (52)
2	11 (5)	9 (5)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1 ^b)
Nierenfunktion [CrCl in ml/min ^c], n (%)		
normal [> 90]	6 (3)	13 (6)
leicht reduziert [≥ 60 bis < 90]	49 (24)	40 (20)
moderat reduziert [≥ 30 bis < 60]	140 (69)	141 (70)
stark reduziert [≥ 15 bis < 30]	7 (4)	8 (4)
PD-L1-Status zu Studienbeginn [CPS], n (%)		
< 10	85 (42)	87 (43)
≥ 10	117 (58)	115 (57)
primärer Krankheitsursprung ^d		
oberer Trakt (Niere, Nierenbecken, Harnleiter)	74 (37)	55 (27)
unterer Trakt (Harnblase, Harnröhre)	128 (63)	146 (72)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	k. A. ^e	k. A. ^e
Lebermetastasen, n (%)	50 (25)	50 (25)
Metastasen-Kategorie zu Studienbeginn, n (%)		
viszerale Metastasen	148 (73)	157 (78)
ausschließlich Lymphknotenmetastasen	43 (21)	37 (18)
keine Kategorie zutreffend	11 (5)	8 (4)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
Grund für Nichteignung von Cisplatin		
Niereninsuffizienz [GFR \geq 30, < 60 ml/min] ^f	164 (81)	163 (81)
audiometrischer Hörverlust [CTCAE-Grad \geq 2]	29 (14)	29 (14)
schlechter Leistungsstatus [ECOG-PS 2]	9 (4)	8 (4)
Herzinsuffizienz [NYHA-Klasse III]	4 (2)	7 (3)
mehrere der oben aufgeführten Gründe	12 (6)	10 (5)
nicht angegeben	8 (4) ^c	5 (2) ^c
Therapieabbruch, n (%) ^g	163 (81) ^b	99 (49) ^b
Studienabbruch, n (%) ^h	114 (56)	153 (76)
<p>a. Rest der Welt umfasst Argentinien, Australien, China, Israel, Japan, Russland, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand und Türkei.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Die CrCl wurde mit der Cockcroft-Gault Formel berechnet basierend auf dem letzten gemessenen Kreatinin-Wert vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>d. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie war der primäre Krankheitsursprung überwiegend die Harnblase (67 % vs. 74 %) oder das Nierenbecken (20 % vs. 15 %); für die relevante Teilpopulation liegen nur die in der Tabelle dargestellten, zusammengefassten Angaben vor.</p> <p>e. Zur Krankheitsdauer liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben vor; bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie beträgt die Zeit zwischen Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung und Randomisierung (Median [Q1; Q3]) im Interventionsarm 1,6 [1,1; 2,5] und im Vergleichsarm 1,6 [1,0; 2,3] Monate.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten mit einer GFR \geq 50 ml/min und keinen anderen Kriterien für Nichteignung von Cisplatin konnten nach prüfärztlichem Urteil als Cisplatin-geeignet betrachtet werden.</p> <p>g. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (38 % vs. 21 %), Unerwünschtes Ereignis (28 % vs. 17 %). Darüber hinaus haben 1 % vs. 3 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen; weitere 8 % vs. 49 % der Patientinnen und Patienten haben die Therapie mit der Studienmedikation wie geplant beendet.</p> <p>h. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 51 % vs. Kontrollarm: 73 %; Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten).</p> <p>CPS: Combined positive Score; CrCl: Kreatinin-Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Eine Beschreibung der Patientencharakteristika zu Studienbeginn der Studie EV-302 / KN-A39 findet sich in der Dossierbewertung A24-98.

Der pU hat mit seiner Stellungnahme Angaben zu den Therapie- und Studienabbrüchen in den jeweiligen Teilpopulationen sowie zu den häufigsten Abbruchgründen vorgelegt. Bezogen auf den 2. Datenschnitt waren die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch eine Krankheitsprogression (38 % vs. 21 %) oder ein unerwünschtes Ereignis (28 % 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 circa 3 % bis 5 % der Patientinnen und Patienten (eigene Berechnung).

2.3.1.2 Angaben zum Studienverlauf

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

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

Studie (Datenschnitt) Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Carboplatin + Gemcitabin N = 202
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Median [Q1; Q3]	9,2 [4,3; 20,7]	4,1 [2,6; 4,4]
Mittelwert (SD)	12,2 (9,4)	3,4 (1,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	22,7 [10,4; 28,7]	12,6 [6,6; 23,5]
Mittelwert (SD)	20,4 (11,0)	15,0 (10,0)
Symptomatik (BPI-SF; EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	11,1 [3,2; 22,5]	4,6 [2,3; 10,7]
Mittelwert (SD)	13,7 (11,3)	7,8 (8,1)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	11,1 [3,2; 22,5]	4,6 [2,3; 10,7]
Mittelwert (SD)	13,7 (11,3)	7,8 (8,1)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Q1; Q3]	11,1 [3,2; 22,5]	4,6 [2,3; 10,7]
Mittelwert (SD)	13,7 (11,3)	7,8 (8,1)
Nebenwirkungen ^d		
Median [Q1; Q3]	12,9 [7,7; 22,8]	5,4 [3,8; 5,9]
Mittelwert (SD)	15,1 (9,3)	4,9 (1,6)
<p>a. Die Behandlungsdauer ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 21 des letzten der 21-tägigen Behandlungszyklen, Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, Tod, Studienende oder Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>b. Die Beobachtungszeit ist berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Zeitpunkt, an dem Informationen zum Gesamtüberleben erhoben wurde.</p> <p>c. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des Endpunkts; Patientinnen und Patienten, bei denen es vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie nicht zu einer erstmaligen Verschlechterung gegenüber Studienbeginn gekommen war, wurden zum Datum der letzten verfügbaren Erhebung des Endpunkts zensiert.</p> <p>d. Die Beobachtungszeit ist gemäß Angabe in den Unterlagen des pU definiert als Zeit von der ersten Studienbehandlung bis 90 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Interventionsarm oder 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung im Vergleichsarm. Dies weicht von der Angabe gemäß Studienplanung ab (siehe Dossierbewertung A24-98), ohne dass dies durch den pU begründet wird. Es wird davon ausgegangen, dass die Angabe gemäß Studienplanung zutrifft.</p>		
N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

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

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zum vorliegenden 2. Datenschnitt mit 22,7 vs. 12,6 Monaten im Interventionsarm deutlich länger als zum 1. Datenschnitt mit 13,7 vs. 10,7 Monaten. Für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist die Beobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt nur geringfügig länger als zum 1. Datenschnitt, während sich für den Vergleichsarm keine Änderungen ergeben. Wie in Abschnitt 2.1.4 beschrieben, wurden 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 I 4.2.3 der Dossierbewertung A24-98.

Wie in der Dossierbewertung A24-98 beschrieben, führt die fixe Behandlungsdauer für die Studienmedikation 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 Aussage-sicherheit für die Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

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

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Cisplatin + Gemcitabin N = 202
	Studie EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)	
Folgetherapie erhalten ^a	71 (35,1) ^b	143 (70,8) ^b
systemische Therapie für progressive Erkrankung	55 (27,2) ^b	101 (50,0) ^b
Erhaltungstherapie	3 (1,5)	57 (28,2)
Atezolizumab	0 (0 ^b)	2 (1,0 ^b)
Avelumab	3 (1,5 ^b)	53 (26,2 ^b)
Pembrolizumab	0 (0 ^b)	4 (2,0 ^b)
sonstige Wirkstoffe	0 (0 ^b)	3 (1,5 ^b)
palliative Radiotherapie	16 (7,9)	25 (12,4)
chirurgischer Eingriff	5 (2,5)	5 (2,5)
keine Folgetherapie erhalten	131 (64,9)	59 (29,2)
keine Krankheitsprogression	92 (45,5) ^b	35 (17,3) ^b
noch unter Erstlinientherapie	22 (10,9)	0 (0)
Studienabbruch	71 (35,1) ^b	50 (24,8) ^b
unter Erstlinientherapie verstorben	62 (30,7)	46 (22,8)
andere Gründe	9 (4,5 ^b)	2 (1,0 ^b)
erste systemische Folgetherapie nach Progression unter Erhaltungstherapie	3 (1,5 ^b)	30 (14,9) ^b
platinbasierte Therapie	3 (1,5 ^b)	3 (1,5 ^b)
carboplatinbasierte Therapie	2 (1,0 ^b)	2 (1,0 ^b)
PD-1/-L1-basierte Therapie	0 (0 ^b)	2 (1,0 ^b)
sonstige Wirkstoffe	0 (0 ^b)	25 (12,4 ^b)
Enfortumab Vedotin	0 (0 ^b)	15 (7,4 ^b)
Taxane	0 (0 ^b)	7 (3,5 ^b)
erste systemische Folgetherapie nach Progression ohne Erhaltungstherapie	52 (25,7) ^b	71 (35,1) ^b
platinbasierte Therapie	46 (22,8) ^b	6 (3,0 ^b)
cisplatinbasierte Therapie	9 (4,5 ^b)	2 (1,0 ^b)
carboplatinbasierte Therapie	36 (17,8) ^b	3 (1,5 ^b)
PD-1/-L1-basierte Therapie	3 (1,5 ^b)	55 (27,2) ^b
Atezolizumab	0 (0 ^b)	24 (11,9 ^b)
Pembrolizumab	2 (1,0 ^b)	30 (14,9 ^b)
sonstige Wirkstoffe	3 (1,5 ^b)	10 (5,0 ^b)

Tabelle 14: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Therapien Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 202	Cisplatin + Gemcitabin N = 202
	Erdafitinib	0 (0 ^b)
Taxane	0 (0 ^b)	5 (2,5 ^b)
zweite systemische Folgetherapien nach Progression unter Erhaltungstherapie	0 (0 ^b)	12 (5,9 ^b)
sonstige Wirkstoffe	0 (0 ^b)	11 (5,4 ^b)
Enfortumab Vedotin	0 (0 ^b)	5 (2,5 ^b)
Sacituzumab govitecan	0 (0 ^b)	3 (1,5 ^b)
zweite systemische Folgetherapien nach Progression ohne Erhaltungstherapie	13 (6,4 ^b)	23 (11,4 ^b)
platinbasierte Therapie	3 (1,5 ^b)	1 (0,5 ^b)
carboplatinbasierte Therapie	2 (1,0 ^b)	1 (0,5 ^b)
PD-1/-L1-basierte Therapie	2 (1,0 ^b)	4 (2,0 ^b)
Pembrolizumab	1 (0,5 ^b)	2 (1,0 ^b)
sonstige Wirkstoffe	8 (4,0 ^b)	18 (8,9 ^b)
Enfortumab Vedotin	0 (0 ^b)	10 (5,0 ^b)
Sacituzumab govitecan	2 (1,0 ^b)	1 (0,5 ^b)
Taxane	4 (2,0 ^b)	5 (2,5 ^b)
a. einschließlich Erhaltungstherapien b. eigene Berechnung n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Zum Zeitpunkt der Dossierbewertung A24-98 umfassten die Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien im Dossier des pU sowohl systemische Therapien zur Behandlung einer progressiven Erkrankung als auch Erhaltungstherapien. Dies ist nicht sachgerecht. Aus den Angaben im Dossier des pU ließ sich zudem nicht entnehmen, welche Folgetherapien nach Krankheitsprogression unter einer Erhaltungstherapie mit Avelumab eingesetzt wurden.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU nun Angaben zu antineoplastischen systemischen Folgetherapien vorgelegt, in denen systemische Therapien zur Behandlung einer progressiven Erkrankung und Erhaltungstherapien separat dargestellt sind und aus denen sich entnehmen

lässt, welche antineoplastische Folgetherapien nach Krankheitsprogression unter Erhaltungstherapie oder nach Krankheitsprogression ohne Erhaltungstherapie eingesetzt wurden. Zudem ist angegeben, aus welchen Gründen ein Teil der Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie erhalten hat.

Aus diesen Angaben geht hervor, dass in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der RCT EV-302 / KN-A39 zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts im Interventionsarm insgesamt 55 (27 %) und im Vergleichsarm 101 (50 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 systemische Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung erhalten hatten.

Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression als PFS-Ereignis auftrat (99 [49,0 %] Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 136 [67,3 %] Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm) bedeutet dies, dass im Interventionsarm 56 % und im Vergleichsarm 74 % der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression mindestens 1 Folgetherapie zur Behandlung einer progressiven Erkrankung erhielten (eigene Berechnung). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie muss bei jeder Patientin und jedem Patienten die Fähigkeit und Sinnhaftigkeit einer Zweitlinientherapie überprüft werden [12], sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 insgesamt angemessen erscheint.

Im Interventionsarm war überwiegend eine platinbasierte Chemotherapie die erste Folgetherapie nach Krankheitsprogression unter Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab. Dies entspricht aktuellen Leitlinienempfehlungen [13].

Bei Krankheitsprogression unter platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie wird Pembrolizumab oder Atezolizumab empfohlen [12,13]. Im Vergleichsarm erhielten nach Krankheitsprogression ohne vorhergehende Erhaltungstherapie jeweils 15 % bzw. 12 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation diese Wirkstoffe als erste systemische Folgetherapie; dies entspricht je 34 % und 42 % der Patientinnen und Patienten, die nach Krankheitsprogression ohne vorhergehende Erhaltungstherapie eine systemische Folgetherapie erhalten haben.

Bei Krankheitsprogression unter Erhaltungstherapie mit Avelumab im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie oder unter Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab oder Atezolizumab werden primär Erdafitinib (bei bestimmten Patientinnen und Patienten) und Enfortumab Vedotin empfohlen und mit geringerem Empfehlungsgrad Sacituzumab Govitecan, Vinflunin oder Taxane [13]. Entsprechende Wirkstoffe, insbesondere Enfortumab Vedotin, wurden im Vergleichsarm häufig in entsprechenden Situationen eingesetzt (siehe Tabelle 14).

Auf Grundlage der vorliegenden Angaben sowie der Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie wird davon ausgegangen, dass Folgetherapien in der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation der Studie EV-302 / KN-A39 zum 2. Datenschnitt überwiegend angemessen eingesetzt wurden.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

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: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

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

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 27.0).
 c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
 d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Obstipation (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und akute Nierenschädigung (PT, schwere UEs)

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

Aspekte, für die sich eine relevante Änderung gegenüber der Dossierbewertung A24-98 ergibt, sind in Abschnitt 2.2.2.1 beschrieben.

Gesamtüberleben: Kippunktanalysen des pU

Eine ausführliche Beschreibung der Kippunktanalysen, die der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt hat, findet sich in Abschnitt 2.2.2.1. Wie dort beschrieben, werden die Ergebnisse der Kippunktanalysen nicht herangezogen, da sie nicht ausreichend sicher sind und auf nicht überprüfbaren Annahmen beruhen. Bezogen auf Fragestellung 2 der Nutzenbewertung ist zudem die Einschätzung des Ausmaßes schon aufgrund der Hauptanalyse sowie der 3 Sensitivitätsanalysen gegeben, sodass der Versuch einer Quantifizierung des Ausmaßes mittels weiterer Analysen nicht erforderlich ist.

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: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

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

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 27.0).
 c. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
 d. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)
 e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Obstipation (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Dysgeusie (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Endokrine Erkrankung (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und akute Nierenschädigung (PT, schwere UEs)
 f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, soweit es sich nicht um schwere oder schwerwiegende UEs handelt
 g. im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
 h. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
 i. 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. Nähere Ausführungen sind daher Abschnitt 2.2.2.2 sowie der Dossierbewertung A24-98 zu entnehmen.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Zusätzlich zu den beschriebenen Verzerrungsaspekten bestehen für die Studie EV-302 / KN-A39, wie in der Dossierbewertung A24-98 sowie Abschnitt 2.1.3 des vorliegenden Addendums 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. Auch die verkürzte Beobachtung im Vergleichsarm bzw. Berücksichtigung erhobener Daten im Interventionsarm für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen trägt zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit bei. Auf Basis der Studie EV-302 / KN-A39 können somit für beide Fragestellungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab mit Carboplatin + Gemcitabin zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine cisplatinbasierte Therapie nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus den Unterlagen des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B.2 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C.2 dargestellt. Ergebnisse zu häufigen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs liegen in den Unterlagen des pU nicht vor.

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

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EV-302 / KN-A39 (08.08.2024)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	202	25,6 [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	12,9 [11,3; 15,0] 148 (73,3)	0,49 [0,38; 0,63]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 1 ^b)	202	25,6. [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	15,0 [12,2; 20,0] 120 (59,4)	0,61 [0,47; 0,80]; < 0,001 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 2 ^c)	202	25,6. [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	15,9 [12,5; 21,2] 120 (59,4)	0,71 [0,55; 0,93]; 0,011 ^a
Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse 3 ^d)	202	25,6. [23,0; 36,3] 103 (51,0)	202	14,7 [12,5; 18,3] 143 (70,8)	0,54 [0,42; 0,70]; < 0,001 ^a
Morbidität					
stärkster Schmerz (BPI- SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^e	202	3,2 [1,6; 13,5] 88 (43,6)	202	1,3 [0,7; 2,2] 107 (53,0)	0,67 [0,49; 0,92]; 0,013 ^a
<i>Schmerzintensität (BPI- SF Items 3–6 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung, ergänzend dargestellt)^f</i>	202	19,7 [10,8; n. b.] 69 (34,2)	202	5,9 [2,4; 8,0] 86 (42,6)	0,61 [0,42; 0,88]; 0,008 ^g
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) ^f	202	2,7 [1,3; 10,8] 90 (44,6)	202	1,3 [0,8; 2,0] 112 (55,4)	0,74 [0,54; 1,02]; 0,069 ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^g)					
Fatigue	202	0,6 [0,4; 0,8] 131 (64,9)	202	0,4 [0,4; 0,6] 132 (65,3)	0,77 [0,58; 1,02]; 0,068 ^a
Übelkeit und Erbrechen	202	1,8 [1,1; 2,7] 105 (52,0)	202	1,1 [0,4; 1,5] 118 (58,4)	0,72 [0,54; 0,97]; 0,037 ^a
Schmerzen	202	1,1 [0,7; 2,0] 110 (54,5)	202	0,9 [0,5; 1,3] 120 (59,4)	0,79 [0,59; 1,06]; 0,110 ^a
Dyspnoe	202	2,0 [1,5; 3,1] 104 (51,5)	202	1,5 [1,1; 2,2] 108 (53,5)	0,85 [0,62; 1,15]; 0,300 ^a
Schlaflosigkeit	202	1,6 [1,1; 2,2] 102 (50,5)	202	1,3 [0,9; 2,2] 96 (47,5)	0,87 [0,64; 1,20]; 0,409 ^a

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

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Appetitverlust	202	0,9 [0,6; 1,3] 118 (58,4)	202	1,1 [0,6; 1,5] 110 (54,5)	0,96 [0,71; 1,30]; 0,859 ^a
Verstopfung	202	2,2 [1,5; 3,1] 97 (48,0)	202	0,4 [0,4; 0,9] 113 (55,9)	0,49 [0,36; 0,68]; < 0,001 ^a
Diarrhö	202	2,0 [1,3; 3,1] 104 (51,5)	202	4,6 [2,0; 11,0] 79 (39,1)	1,33 [0,96; 1,85]; 0,075 ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h)	202	1,5 [1,0; 3,2] 110 (54,5)	202	1,3 [0,9; 2,0] 111 (55,0)	0,89 [0,66; 1,21]; 0,508 ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ					
globaler Gesundheitsstatus	202	1,1 [0,6; 1,5] 123 (60,9)	202	0,9 [0,6; 1,1] 116 (57,4)	0,96 [0,71; 1,30]; 0,841 ^a
körperliche Funktion	202	1,1 [0,7; 1,7] 126 (62,4)	202	0,7 [0,4; 1,1] 126 (62,4)	0,82 [0,61; 1,09]; 0,168 ^a
Rollenfunktion	202	0,7 [0,5; 1,1] 126 (62,4)	202	0,4 [0,4; 0,6] 137 (67,8)	0,76 [0,56; 1,01]; 0,063 ^a
emotionale Funktion	202	4,5 [2,5; 9,4] 92 (45,5)	202	2,0 [1,1; 3,2] 96 (47,5)	0,74 [0,53; 1,04]; 0,087 ^a
kognitive Funktion	202	1,5 [1,1; 2,0] 114 (56,4)	202	0,9 [0,6; 1,5] 117 (57,9)	0,80 [0,59; 1,07]; 0,140 ^a
soziale Funktion	202	0,9 [0,6; 1,3] 122 (60,4)	202	0,9 [0,4; 1,1] 114 (56,4)	1,04 [0,77; 1,41]; 0,752 ^a
Nebenwirkungen^j					
UEs (ergänzend dargestellt)	201	0,3 [0,2; 0,3] 200 (99,5)	197	0,2 [0,1; 0,2] 193 (98,0)	–
SUEs	201	7,9 [5,3; 13,1] 122 (60,7)	197	5,4 [4,2; n. b.] 86 (43,7)	0,87 [0,64; 1,18]; 0,365 ^k
schwere UEs ^l	201	2,6 [2,0; 4,0] 163 (81,1)	197	0,7 [0,5; 0,9] 166 (84,3)	0,46 [0,36; 0,58]; < 0,001 ^k
Abbruch wegen UEs ^m	201	11,5 [8,9; 15,0] 102 (50,7)	197	n. e. 35 (17,8)	1,35 [0,88; 2,06]; 0,169 ^k

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

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
immunvermittelte UEs ⁿ (ergänzend dargestellt)	201	11,0 [6,9; 23,9] 93 (46,3)	197	n. e. 11 (5,6)	–
immunvermittelte SUEs ⁿ	201	n. e. 24 (11,9)	197	n. e. 2 (1,0)	6,93 [1,58; 30,31]; 0,003 ^k
immunvermittelte schwere UEs ^{l, n}	201	n. e. 45 (22,4)	197	n. e. 2 (1,0)	15,92 [3,82; 66,38]; < 0,001 ^k
periphere Neuropathie (SMQ, UEs) ^o	201	4,5 [3,7; 5,1] 133 (66,2)	197	n. e. 17 (8,6)	6,41 [3,83; 10,73]; < 0,001 ^k
Hautreaktionen ^p	201	0,6 [0,5; 0,7] 163 (81,1)	197	n. e. 51 (25,9)	4,95 [3,60; 6,81]; < 0,001 ^k
schwere Hyperglykämie (PT, schwere UEs) ^l	201	n. e. 12 (6,0)	197	n. e. 1 (0,5)	10,71 [1,38; 82,92]; 0,005 ^k
schwere Nephrotoxizität ^{l, q}	201	n. e. 28 (13,9)	197	n. e. 15 (7,6)	1,12 [0,57; 2,23]; 0,736 ^k
weitere spezifische UEs					
Obstipation (PT, UEs)	201	n. e. 50 (24,9)	197	n. e. 71 (36,0)	0,45 [0,30; 0,66]; < 0,001 ^k
Diarrhö (PT, UEs)	201	23,9 [11,1; n. b.] 80 (39,8)	197	n. e. 29 (14,7)	2,30 [1,48; 3,56]; < 0,001 ^k
Dysgeusie (PT, UEs)	201	n. e. 46 (22,9)	197	n. e. 9 (4,6)	4,83 [2,35; 9,92]; < 0,001 ^k
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	201	27,9 [17,5; n. b.] 66 (32,8)	197	n. e. 12 (6,1)	3,85 [2,04; 7,26]; < 0,001 ^k
Endokrine Erkrankung (SOC, UEs)	201	n. e. 39 (19,4)	197	n. e. 4 (2,0)	5,47 [1,90; 15,79]; < 0,001 ^k
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) ^l	201	n. e. 47 (23,4)	197	1,3 [1,0; 1,6] 135 (68,5)	0,14 [0,09; 0,20]; < 0,001 ^k
akute Nierenschädigung (PT, schwere UEs) ^l	201	n. e. 16 (8,0)	197	n. e. 4 (2,0)	3,05 [0,99; 9,36] ^r ; 0,041 ^k

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

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach PD-L1-Expression (hoch vs. niedrig) und Lebermetastasen (vorliegend vs. nicht vorliegend) b. Zensierung zum Todeszeitpunkt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert. c. Zensierung zum Datenschnitt: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. d. Modifiziertes Todesdatum: Avelumab-geeignete Patienten, die kein Avelumab erhalten haben und verstorben sind, wurden mit einem modifizierten Todeszeitpunkt imputiert. Es wurde vereinfacht unterstellt, die Patientinnen und Patienten hätten von einer Therapie mit Avelumab in dem Ausmaß profitiert, wie es in der Zulassungsstudie von Avelumab (JAVELIN Bladder 100) gezeigt wurde. zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A24-98 e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A24-98. f. Eine Zunahme des Scores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10); zur Erläuterung siehe Dossierbewertung A24-98. g. 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). h. 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). i. 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). j. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt. Die fixe Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung nach Ende der Studienmedikation im Vergleichsarm führt dazu, dass die Effektschätzung nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung abbildet. k. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test l. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 m. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15]. n. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung einer vom pU vorgelegten spezifischen, prädefinierten MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt AEOSI (Version 27.0). o. Für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SMQ periphere Neuropathie zeigt sich folgendes Ergebnis: 18 (9,0) vs. 0 (0); HR: n. b. [n. b.; n. b.]; p = 0,0407; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 94					

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

Studie (Datenschnitt) Endpunktkategorie Endpunkt	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
p. operationalisiert als Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); für die in den Ergebnissen zu den UEs enthaltenen schweren UEs der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich folgendes Ergebnis: 41 (20,4) vs. 2 (1,0); HR: 15,28 [3,66; 63,84]; p < 0,001; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 96 q. operationalisiert als Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) r. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden AEOSI: Adverse Events of Special Interest; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.3 des vorliegenden Addendums sowie Dossierbewertung A24-98).

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 (zur Begründung siehe Dossierbewertung A24-98).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Auch in den 3 vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab potenziell angezeigt gewesen wäre und die ohne Erhaltungstherapie verstorben sind, unterschiedlich berücksichtigt wurden

(siehe Dossierbewertung A24-98), zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Dieser Effekt bleibt auch in der Sensitivitätsanalyse 2 erhalten, die von der Maximalannahme ausgeht, dass alle diese Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten. Die Effektgröße sowie das zugehörige Ausmaß sind in dieser Analyse jedoch kleiner als in den Sensitivitätsanalysen 1 und 3 und in der Hauptanalyse. Da die der Sensitivitätsanalyse 2 zugrunde liegende extreme Annahme, nämlich dass alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die keine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben, obwohl diese möglich gewesen wäre, bis zum Ende der Beobachtung überleben, zum vorliegenden 2. Datenschnitt mit entsprechend längerer Beobachtungsdauer noch stärker zum Tragen kommt als zum 1. Datenschnitt, stellt dies in der vorliegenden Datensituation das Ausmaß des Zusatznutzens nicht infrage. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist dabei sowohl in der Hauptanalyse als auch in den Sensitivitätsanalysen 1 und 3 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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a–9g) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö

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

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor (siehe Abschnitt 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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion

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

Rollenfunktion und emotionale Funktion

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

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

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

Schwere UEs

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

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

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

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

Schwere Nephrotoxizität (schwere UEs)

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

Weitere spezifische UEs

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

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

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

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

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 Subgruppen-ergebnissen sind in Anhang C.2 dargestellt.

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)						
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
Metastasen						
viszerale Metastasen	148	2,8 [1,1; 5,9] 69 (46,6)	157	1,7 [0,8; 2,4] 81 (51,6)	0,89 [0,60; 1,30]	0,509
ausschließlich Lymphknoten	43	34,2 [1,5; n. b.] 17 (39,5)	37	0,5 [0,2; 2,4] 22 (59,5)	0,32 [0,14; 0,73]	0,006
					Interaktion:	0,029 ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Fatigue – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Geschlecht						
weiblich	56	0,7 [0,4; 2,2] 31 (55,4)	51	0,4 [0,2; 0,6] 35 (68,6)	0,21 [0,09; 0,48]	< 0,001
männlich	146	0,5 [0,4; 0,7] 100 (68,5)	151	0,4 [0,4; 0,6] 97 (64,2)	0,97 [0,72; 1,32]	0,859
					Interaktion:	0,030 ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verstopfung – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)						
Metastasen						
viszerale Metastasen	148	2,0 [0,9; 3,1] 74 (50,0)	157	0,6 [0,4; 1,7] 80 (51,0)	0,59 [0,41; 0,88]	0,010
ausschließlich Lymphknoten	43	2,1 [0,6; n. b.] 20 (46,5)	37	0,3 [0,2; 0,5] 25 (67,6)	0,33 [0,14; 0,78]	0,008
					Interaktion:	0,017 ^c

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab		Carboplatin + Gemcitabin		Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)						
Geschlecht						
weiblich	56	0,7 [0,4; 1,1] 35 (62,5)	51	0,2 [0,2; 0,4] 37 (72,5)	0,52 [0,28; 0,97]	0,031
männlich	146	0,7 [0,4; 1,1] 91 (62,3)	151	0,4 [0,4; 0,8] 100 (66,2)	0,85 [0,61; 1,19]	0,356
					Interaktion:	0,021 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)						
Geschlecht						
weiblich	56	10,7 [1,8; n. b.] 20 (35,7)	51	0,9 [0,4; 1,1] 27 (52,9)	0,36 [0,17; 0,79]	0,010
männlich	146	3,2 [1,7; 9,4] 72 (49,3)	151	2,7 [1,3; 5,9] 69 (45,7)	0,89 [0,61; 1,31]	0,574
					Interaktion:	0,012 ^c
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Region, PD-L1-Expression und Lebermetastasen sowie Subgruppe und dem Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10).</p> <p>c. p-Wert aus Wald-Test basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Variable Subgruppe und Interaktionsterm Subgruppe und Behandlung.</p> <p>d. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Morbidität

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

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

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

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Fatigue

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

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

Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Metastasen vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit viszeralen Metastasen als auch für Patientinnen und Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zu Carboplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß sich jedoch unterscheidet (siehe Abschnitt 2.3.3.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Rollenfunktion und emotionale Funktion

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

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

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 [14].

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 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus den Unterlagen des pU 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 sowie Verstopfung

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) 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	25,6 vs. 12,9 Monate HR: 0,49 [0,38; 0,63]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Sensitivitätsanalyse 1 ^c	25,6 vs. 15,0 Monate HR: 0,61 [0,47; 0,80]; p < 0,001	
Sensitivitätsanalyse 2 ^d	25,6 vs. 15,9 Monate HR: 0,71 [0,55; 0,93]; p = 0,011	
Sensitivitätsanalyse 3 ^e	25,6 vs. 14,7 Monate HR: 0,54 [0,42; 0,70]; p < 0,001	

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) Metastasen		
viszerale Metastasen	2,8 vs. 1,7 Monate HR: 0,89 [0,60; 1,30]; p = 0,509	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ausschließlich Lymphknoten	34,2 vs. 0,5 Monate HR: 0,32 [0,14; 0,73]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a– 9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	2,7 vs. 1,3 Monate HR: 0,74 [0,54; 1,02]; p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue Geschlecht		
weiblich	0,7 vs. 0,4 Monate HR: 0,21 [0,09; 0,48]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
männlich	0,5 vs. 0,4 Monate HR: 0,97 [0,72; 1,32]; p = 0,859	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,8 vs. 1,1 Monate HR: 0,72 [0,54; 0,97]; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schmerzen	1,1 vs. 0,9 Monate HR: 0,79 [0,59; 1,06]; p = 0,110	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	2,0 vs. 1,5 Monate HR: 0,85 [0,62; 1,15]; p = 0,300	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	1,6 vs. 1,3 Monate HR: 0,87 [0,64; 1,20]; p = 0,409	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	0,9 vs. 1,1 Monate HR: 0,96 [0,71; 1,30]; p = 0,859	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung		
Metastasen		
viszerale Metastasen	2,0 vs. 0,6 Monate HR: 0,59 [0,41; 0,88]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
ausschließlich Lymphknoten	2,1 vs. 0,3 Monate HR: 0,33 [0,14; 0,78]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	2,0 vs. 4,6 Monate HR: 1,33 [0,96; 1,85]; p = 0,075	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	1,5 vs. 1,3 Monate HR: 0,89 [0,66; 1,21]; p = 0,508	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	1,1 vs. 0,9 Monate HR: 0,96 [0,71; 1,30]; p = 0,841	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	1,1 vs. 0,7 Monate HR: 0,82 [0,61; 1,09]; p = 0,168	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion Geschlecht		
weiblich	0,7 vs. 0,2 Monate HR: 0,52 [0,28; 0,97]; p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
männlich	0,7 vs. 0,4 Monate HR: 0,85 [0,61; 1,19]; p = 0,356	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion Geschlecht		
weiblich	10,7 vs. 0,9 Monate HR: 0,36 [0,17; 0,79]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
männlich	3,2 vs. 2,7 Monate HR: 0,89 [0,61; 1,31]; p = 0,574	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	1,5 vs. 0,9 Monate HR: 0,80 [0,59; 1,07]; p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	0,9 vs. 0,9 Monate HR: 1,04 [0,77; 1,41]; p = 0,752	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen^g		
SUEs	7,9 vs. 5,4 Monate HR: 0,87 [0,64; 1,18]; p = 0,365	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,6 vs. 0,7 Monate HR: 0,46 [0,36; 0,58]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs ^h	11,5 vs. n. e. Monate HR: 1,35 [0,88; 2,06]; p = 0,169	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 6,93 [1,58; 30,31] HR: 0,14 [0,03; 0,63] ⁱ ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. Monate HR: 15,92 [3,82; 66,38] HR: 0,06 [0,02; 0,26] ⁱ ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
periphere Neuropathie (UEs)	4,5 vs. n. e. Monate HR: 6,41 [3,83; 10,73] HR: 0,16 [0,09; 0,26] ⁱ ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hautreaktionen (UEs)	0,6 vs. n. e. Monate HR: 4,95 [3,60; 6,81] HR: 0,20 [0,15; 0,28] ⁱ ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere Hyperglykämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 10,71 [1,38; 82,92] HR: 0,09 [0,01; 0,72] ⁱ ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere Nephrotoxizität, (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,12 [0,57; 2,23]; p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs		
Obstipation (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,45 [0,30; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (UEs)	23,9 vs. n. e. Monate HR: 2,30 [1,48; 3,56] HR: 0,43 [0,28; 0,67] 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)	27,9 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 < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
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
akute Nierenschädigung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,05 [0,99; 9,36] HR: 0,33 [0,11; 1,01] ^j ; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ⁱ , Ausmaß: gering ^k
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀).</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 Dossierbewertung A24-98.</p> <p>f. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>g. 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>h. Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15].</p> <p>i. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>j. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>k. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: 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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab 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"> ▪ emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Rollenfunktion (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 ▪ akute Nierenschädigung (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstipation (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ periphere Neuropathie (UEs), Hautreaktionen (UEs), Diarrhö (UEs), Dysgeusie (UEs), Augenerkrankungen (UEs), endokrine Erkrankung (UEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich

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

Positive Effekte	Negative Effekte
Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15].	
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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes. Für die Mortalität beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Insbesondere für die Endpunkte der Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen auf einen verkürzten Zeitraum und bilden nur etwa die ersten 6 Monate nach Randomisierung ab und somit im Vergleichsarm lediglich den Zeitraum der Chemotherapie, nicht aber den Zeitraum einer möglichen Erhaltungstherapie mit Avelumab, sowie im Interventionsarm lediglich die ersten 6 Monate einer möglicherweise länger andauernden Therapie.

Maßgeblich für die Abwägung ist der Vorteil beim Gesamtüberleben, dessen Ausmaß sowohl in der Hauptanalyse als auch in den vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen 1 und 3 erheblich ist. Dass das Ausmaß des Vorteils in der Sensitivitätsanalyse 2, die die Maximalannahme darstellt, dass alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die kein Avelumab erhalten haben, obwohl diese Therapie für sie geeignet gewesen wäre, bis zum vorliegenden Datenschnitt überlebt hätten, nicht erheblich, sondern nur beträchtlich ist, stellt in der Gesamtschau das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Datensituation nicht infrage.

In Bezug auf alle weiteren Endpunkte ergeben sich keine für die Gesamtabwägung maßgeblichen Änderungen gegenüber der Dossierbewertung A24-98.

Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs siehe auch Addendum A25-23 [15].

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 Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A24-98 [1] nicht.

Die nachfolgende Tabelle 21 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-98 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 21: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, für die eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommt und			
1	für die eine 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
<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 [4 %]). 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 Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) aufzeigen.</p> <p>e. In Bezug auf die vorliegende Indikation handelt es sich um die Anwendung in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet (Off-Label-Use). Für die vorliegende Indikation ist Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin im Off-Label-Use verordnungsfähig, vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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. 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>.

2. Astellas Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1910: Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, Erstlinientherapie, Kombination mit Pembrolizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Astellas Pharma. Enfortumab Vedotin (PADCEV); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Anhang zu den Analysen der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2025.

4. Astellas Pharma. Enfortumab Vedotin (PADCEV); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Darstellung des zweiten Datenschnitts [unveröffentlicht]. 2025.

5. Astellas Pharma. Enfortumab Vedotin (PADCEV); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Anhang zur Darstellung des zweiten Datenschnitts [unveröffentlicht]. 2025.

6. Astellas Pharma. Enfortumab Vedotin (PADCEV); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1133/#dossier>.

7. Food and Drug Administration. Supplement Approval/Fulfillment Of Postmarketing Requirement [online]. 2023 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2023/761137Orig1s024;%20s025ltr.pdf.

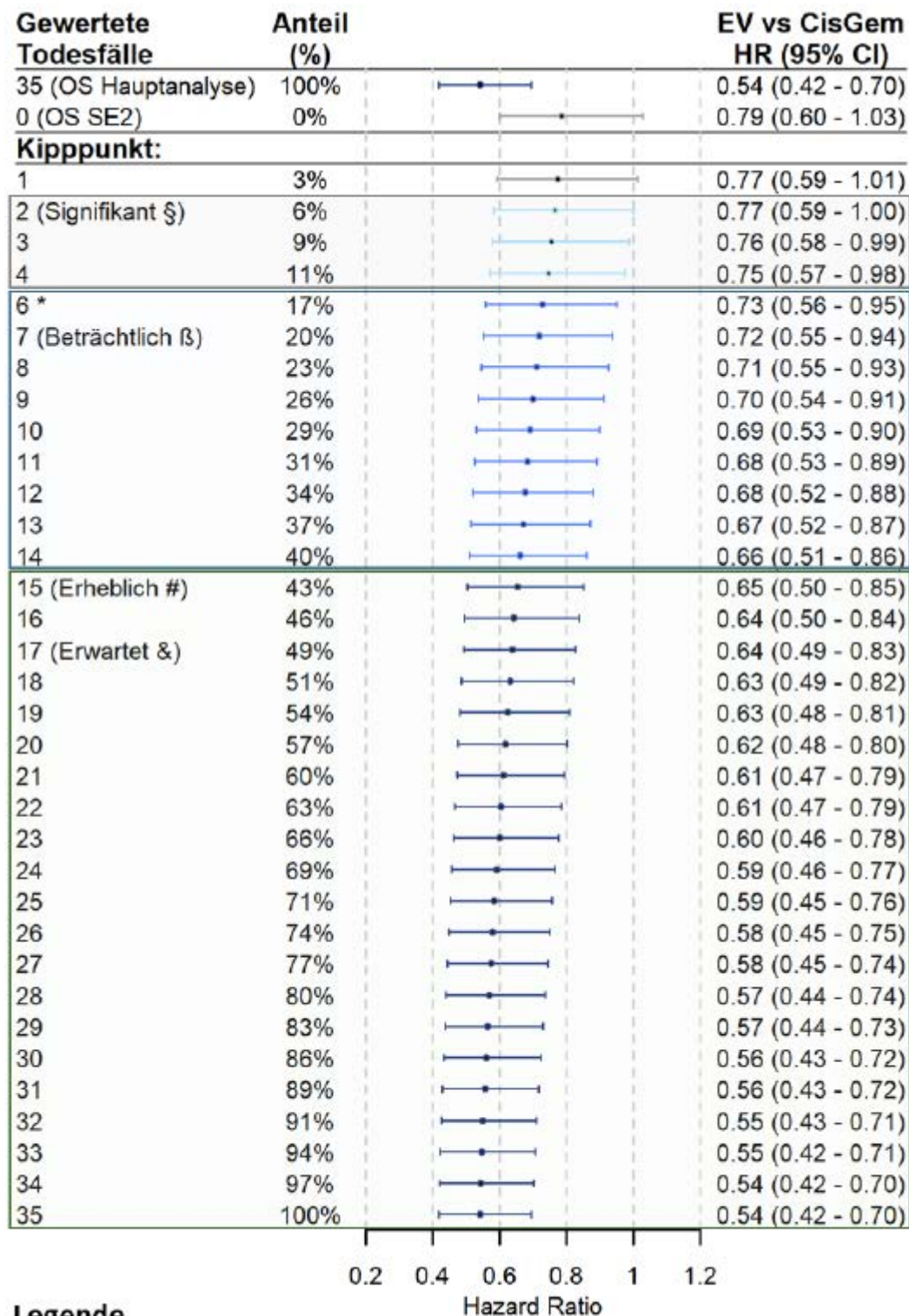
8. Merck Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

9. 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>.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nivolumab; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1098/2024-11-11_Wortprotokoll_Nivolumab_D-1081.pdf.

11. 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: 10.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1133/2025-02-10_Wortprotokoll_Enfortumab-Vedotin_D-1107.pdf.
12. 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.
13. 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>.
14. 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.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A24-99 (Pembrolizumab) [online]. URL: [\[Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/#nutzenbewertung\]](https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1132/#nutzenbewertung).

Anhang A Kippunktanalysen (ergänzende Darstellung)



Legende

- Signifikant
- Beträchtlich
- Erheblich

Abbildung 1: Kippunktanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), für die gemäß pU Avelumab infrage kam und die es nicht erhalten haben und im Beobachtungszeitraum verstorben sind (N = 35) werden in der Sensitivitätsanalyse 2 nicht als verstorben gewertet, sondern zum Datenschnitt zensiert, was einer Imputation als „überlebt“ entspricht. In der Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 werden Todesergebnisse sukzessive wieder als solche gewertet, in aufsteigender Reihenfolge (d. h. Patientinnen und Patienten mit der kürzesten Überlebenszeit geht als erste wieder als verstorben ein).

HR und 95%-KI jeweils basierend auf stratifizierter Cox Proportional Hazard Regression. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.

§: Kippunkt für statistische Signifikanz (obere Grenze des 95-% KI von 1,00 unterschritten)

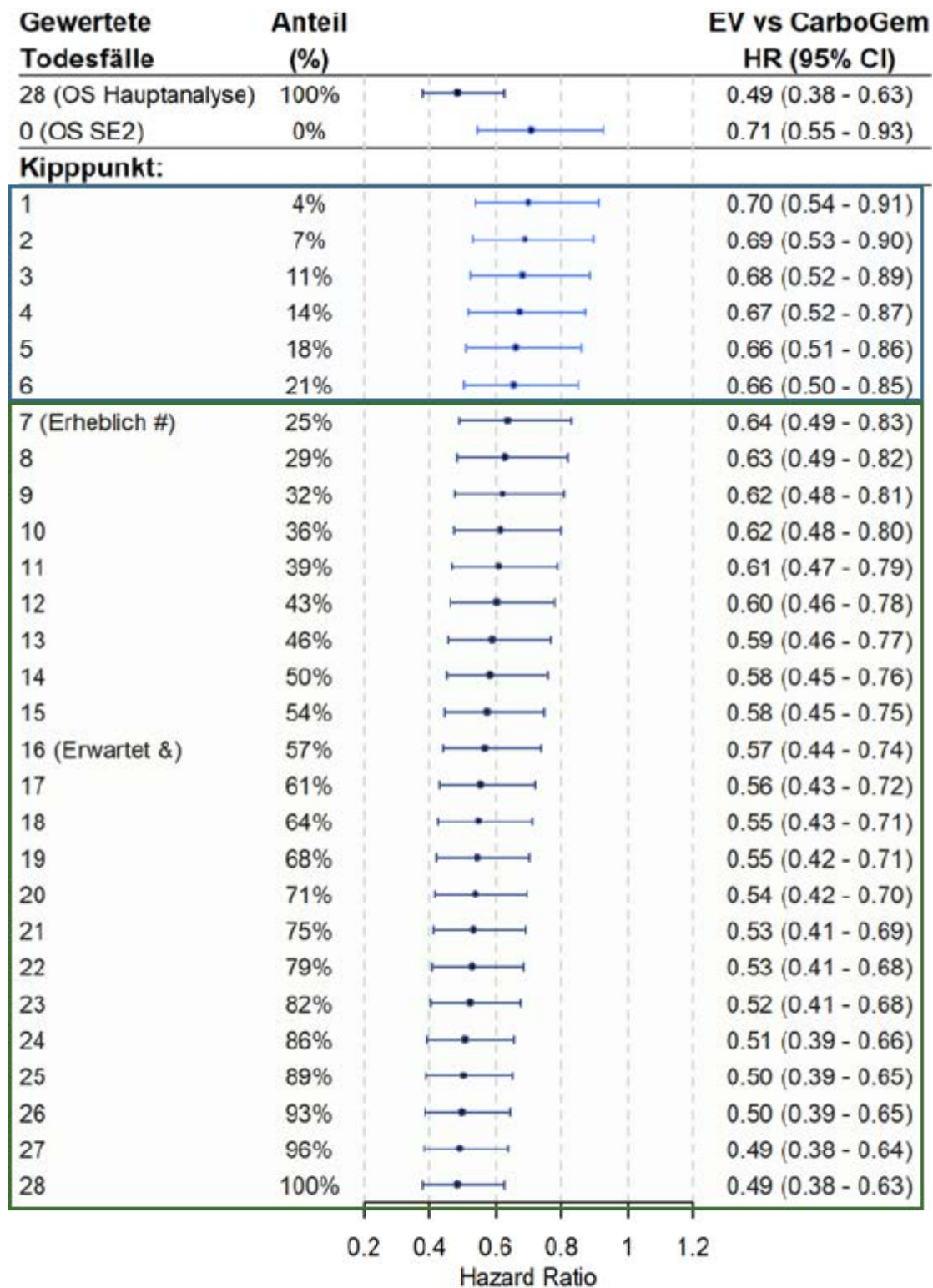
ß: Kippunkt für beträchtlichen Zusatznutzen

#: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen (obere Grenze des 95-% KI von 0,85 unterschritten)

&: Erwarteter Anteil an Todesfällen gemäß pU, basierend auf dem Anteil an Todesfällen unter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation, die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben (41/84).

*: In Relation zum Randomisierungsdatum sind zwei Patientinnen bzw. Patienten am selben Tag verstorben.

HR: Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall



Legende

Beträchtlich

Erheblich

Abbildung 2: Kippunktanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), für die gemäß pU Avelumab infrage kam und die es nicht erhalten haben und im Beobachtungszeitraum verstorben sind (N = 28) werden in der Sensitivitätsanalyse 2 nicht als verstorben gewertet, sondern zum Datenschnitt zensiert, was einer Imputation als „überlebt“ entspricht. In der Kippunktanalyse zu Sensitivitätsanalyse 2 werden Todesergebnisse sukzessive wieder als solche gewertet, in aufsteigender Reihenfolge (d. h. Patientinnen und Patienten mit der kürzesten Überlebenszeit geht als erste wieder als verstorben ein).

HR und 95%-KI jeweils basierend auf stratifizierter Cox Proportional Hazard Regression. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.

#: Kippunkt für erheblichen Zusatznutzen (obere Grenze des 95-% KI von 0,85 unterschritten)

&: Erwarteter Anteil an Todesfällen gemäß pU, basierend auf dem Anteil an Todesfällen unter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation, die eine Erhaltungstherapie mit Avelumab erhalten haben (28/49).

HR: Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

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

B.1.1 Mortalität

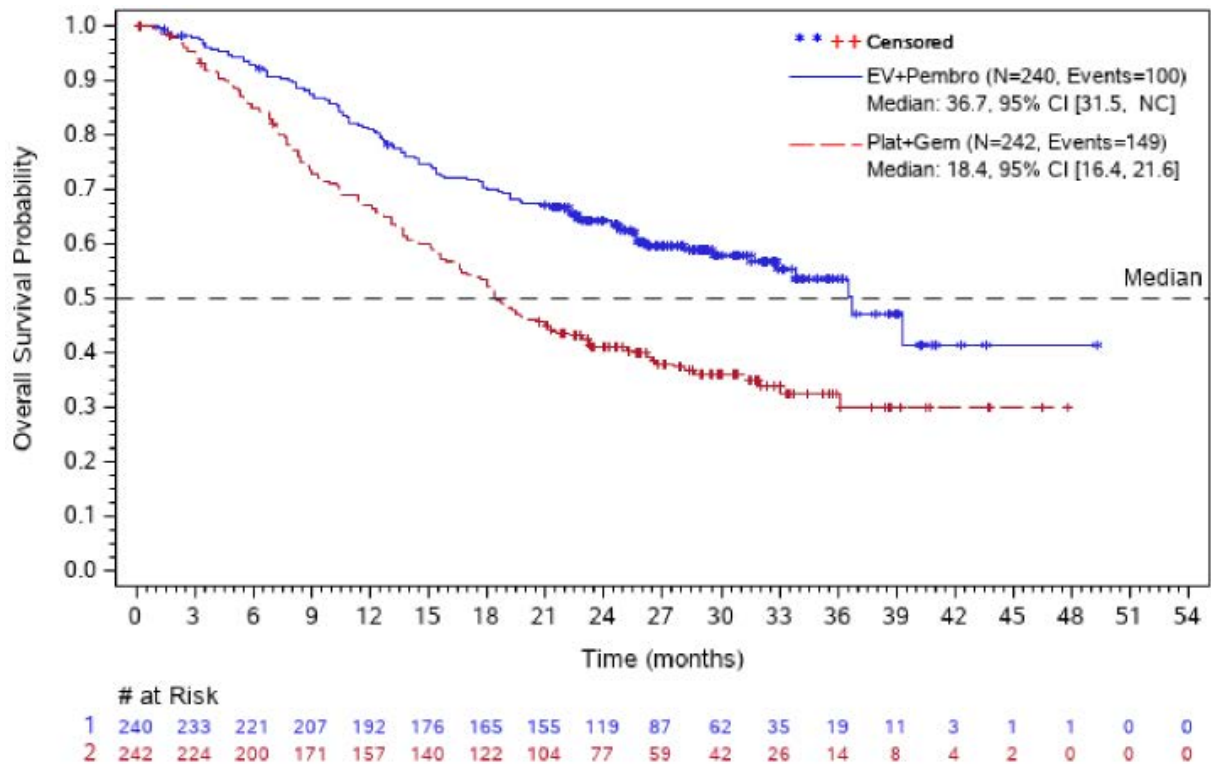


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

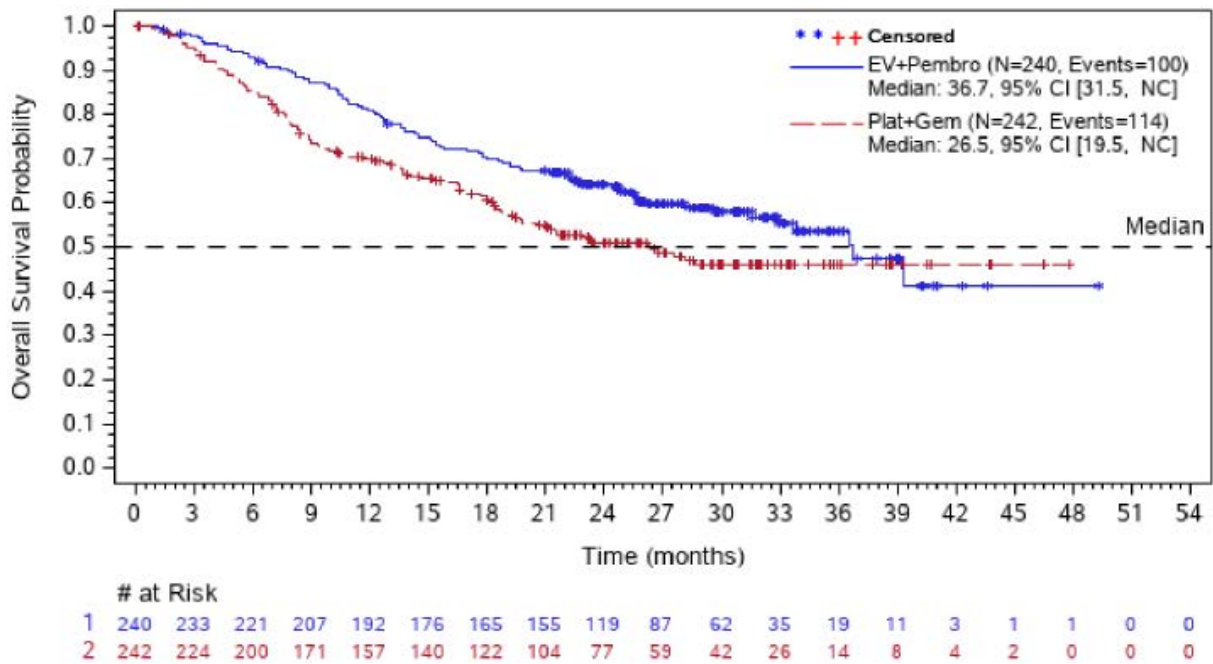


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

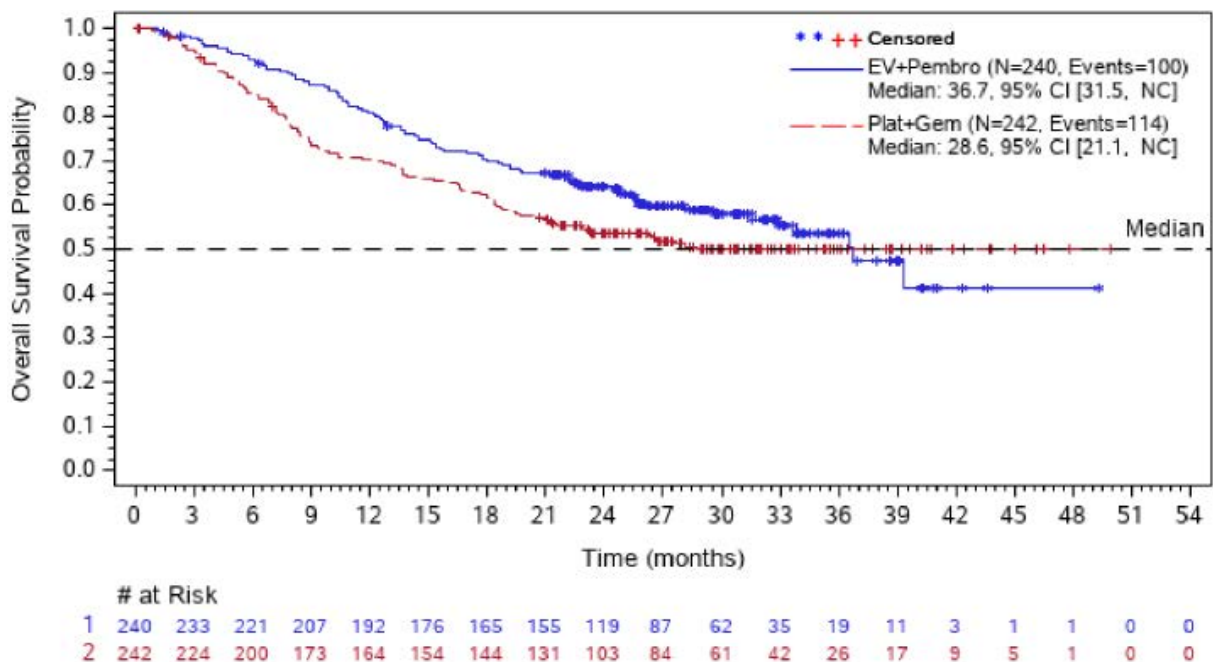


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

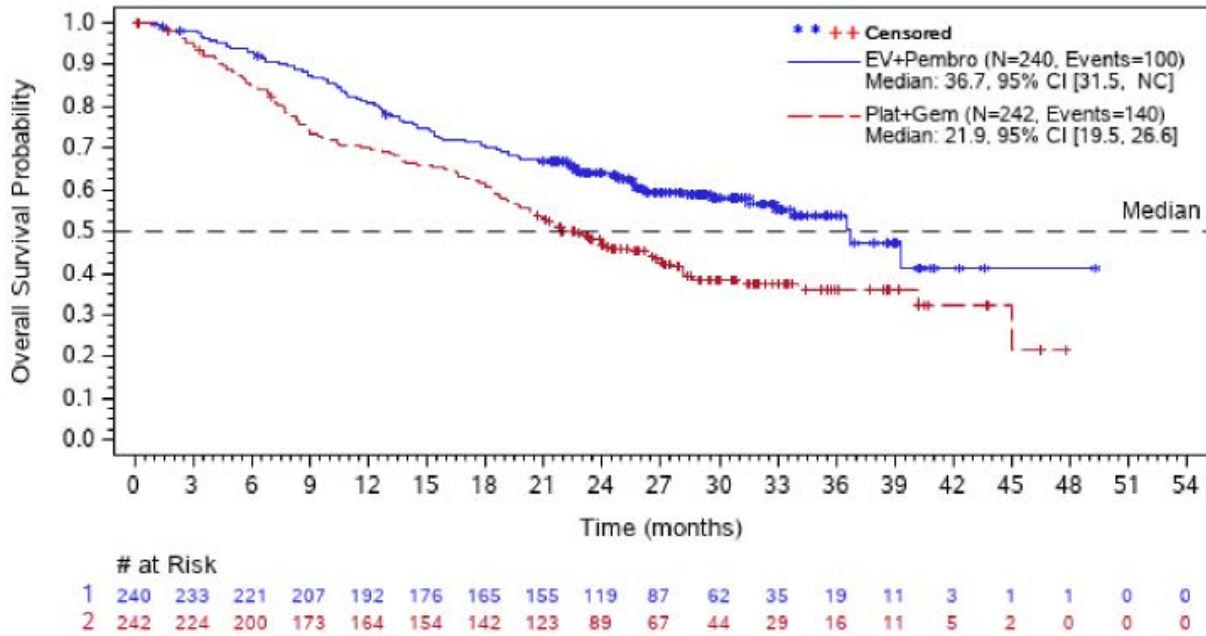


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

B.1.2 Morbidität

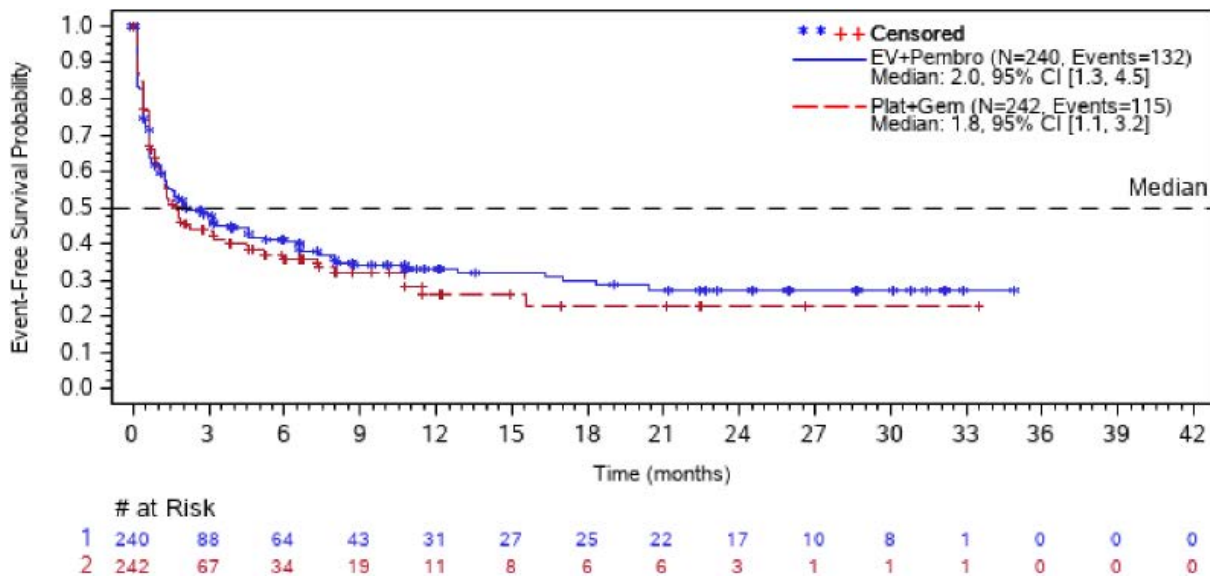


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

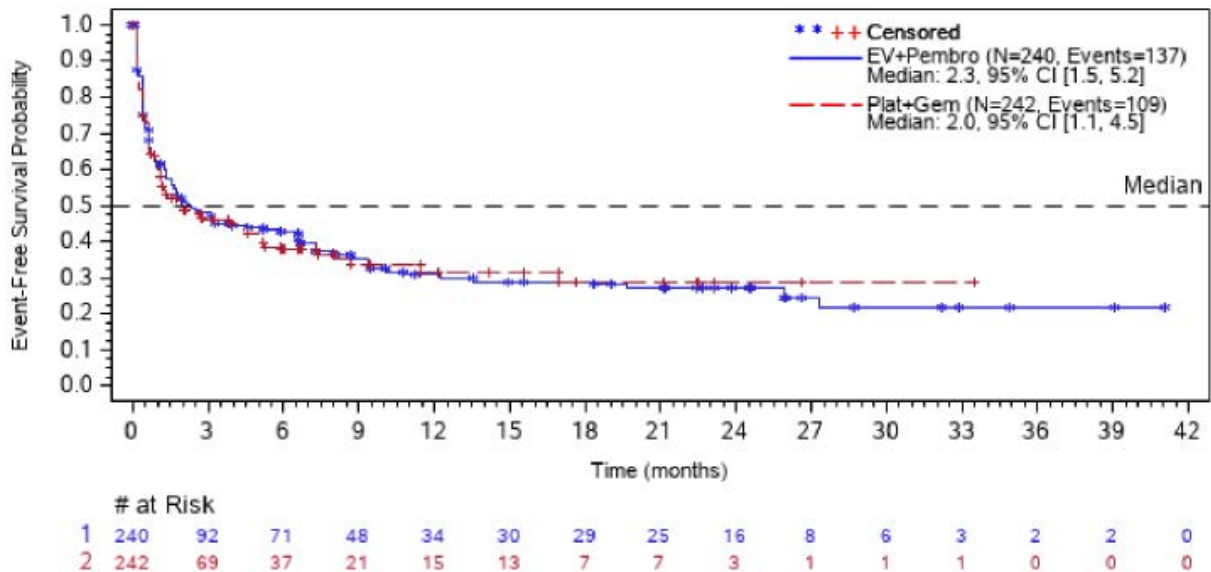


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

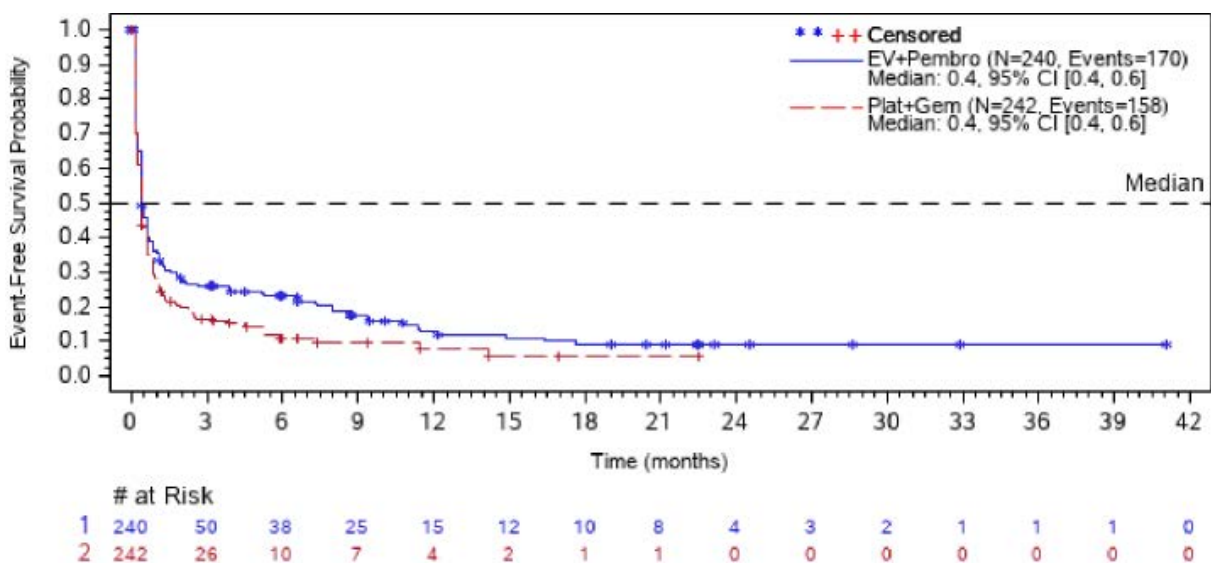


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

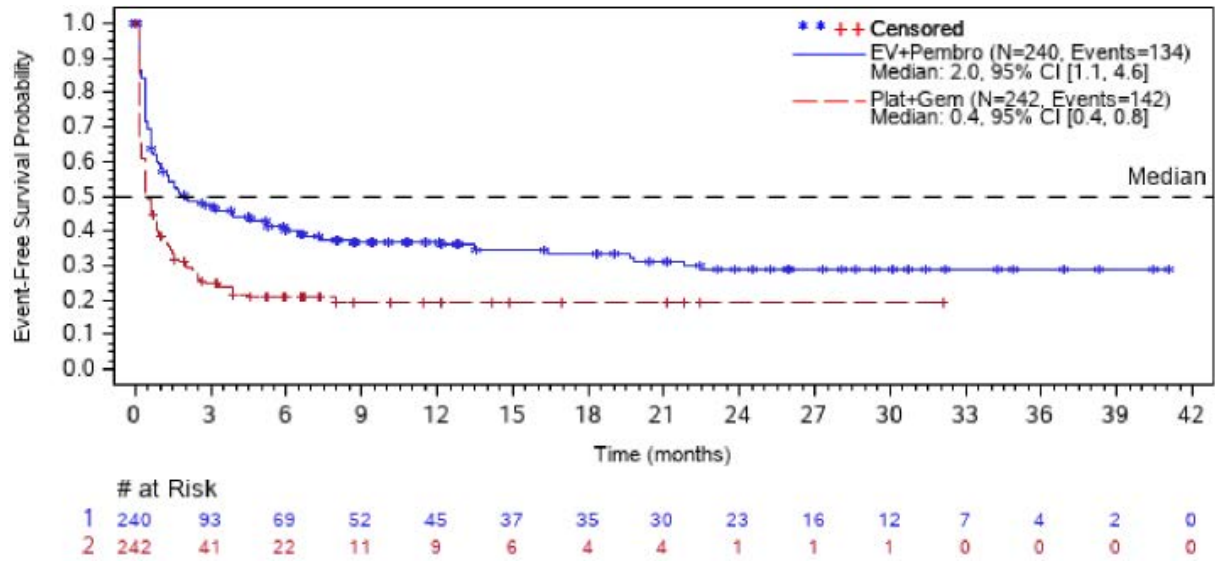


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

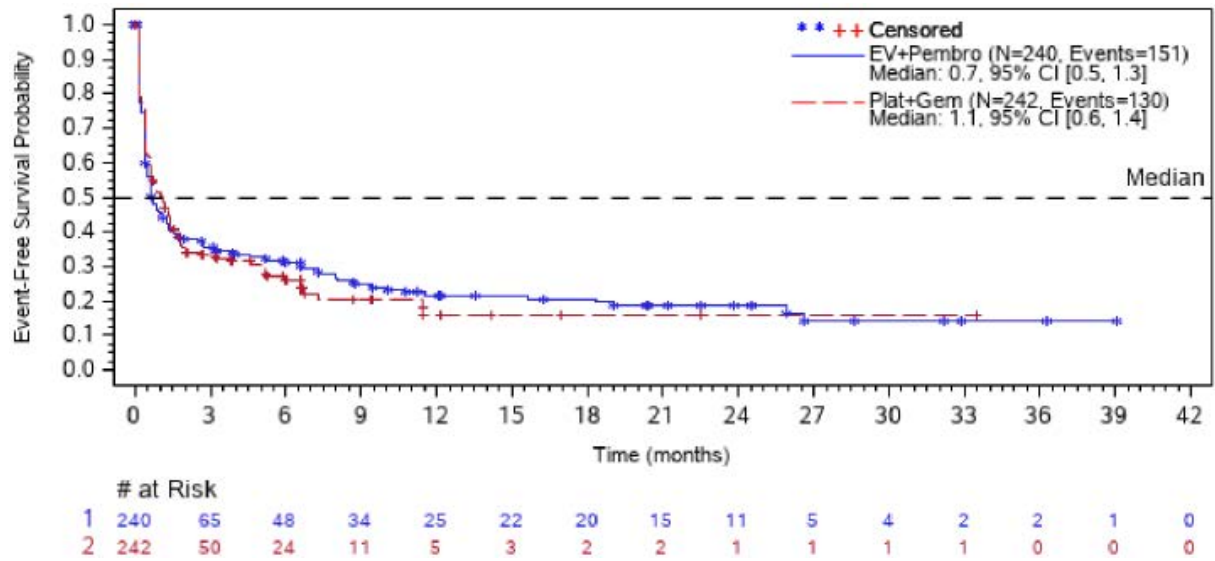


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

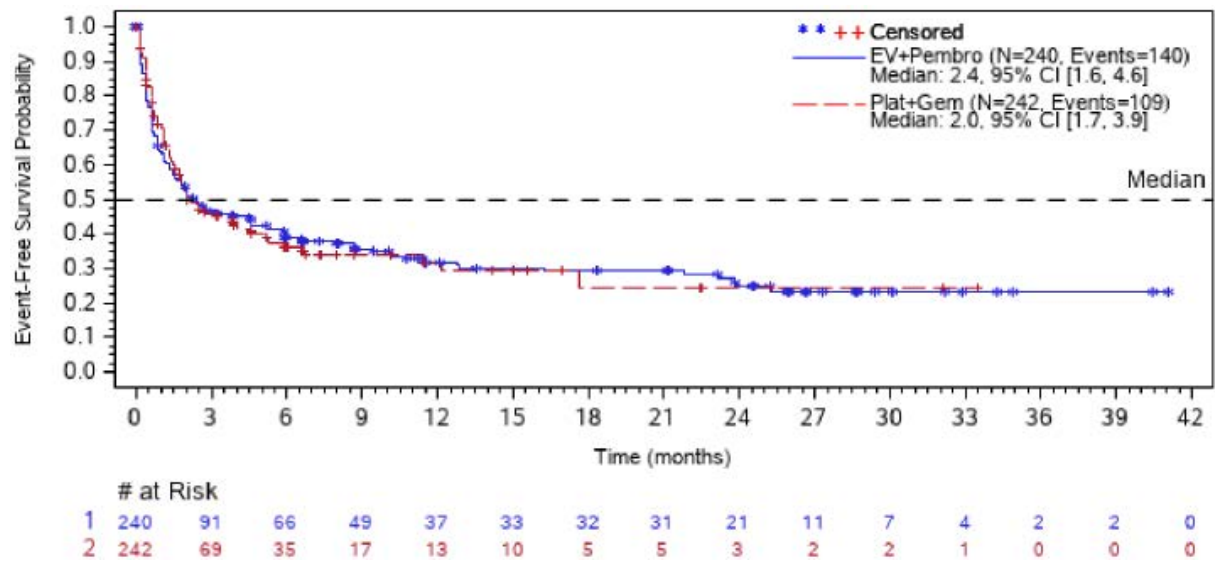


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

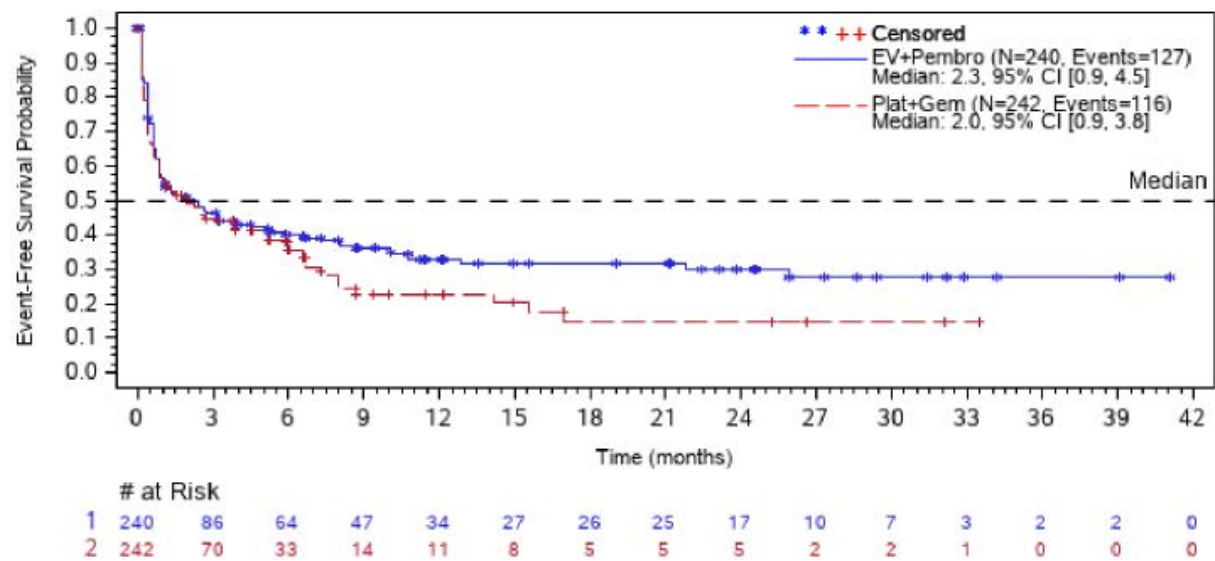


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

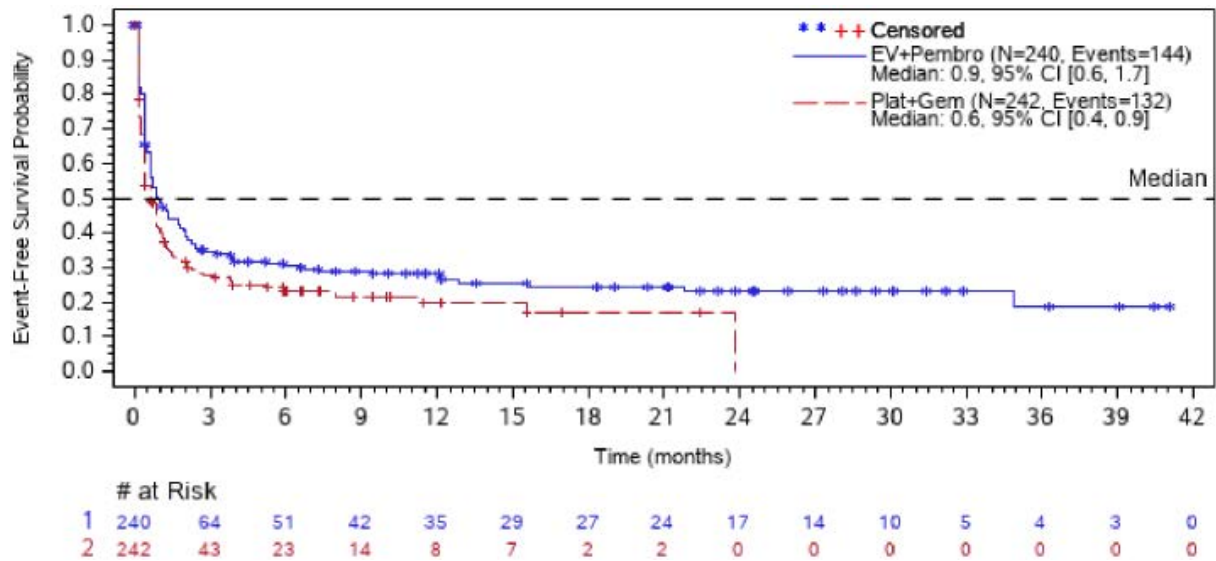


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

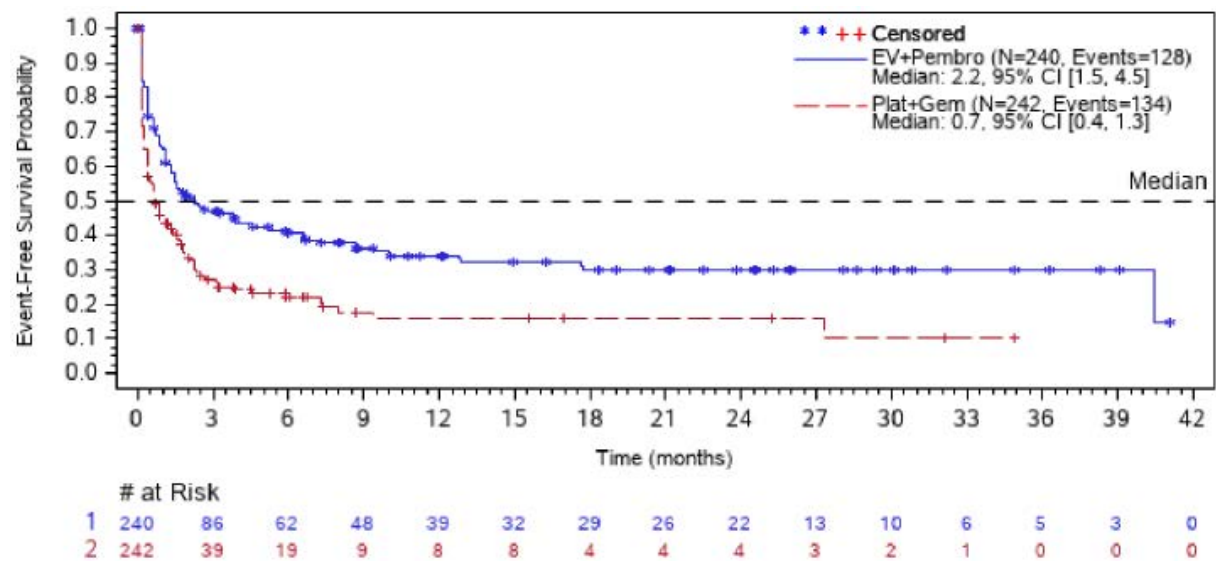


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

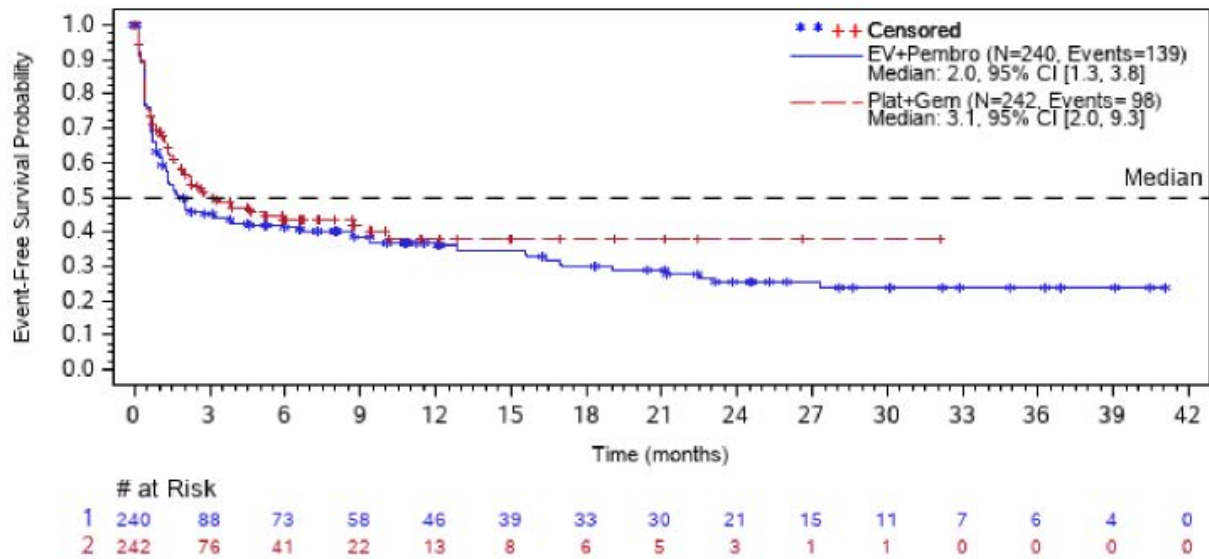


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

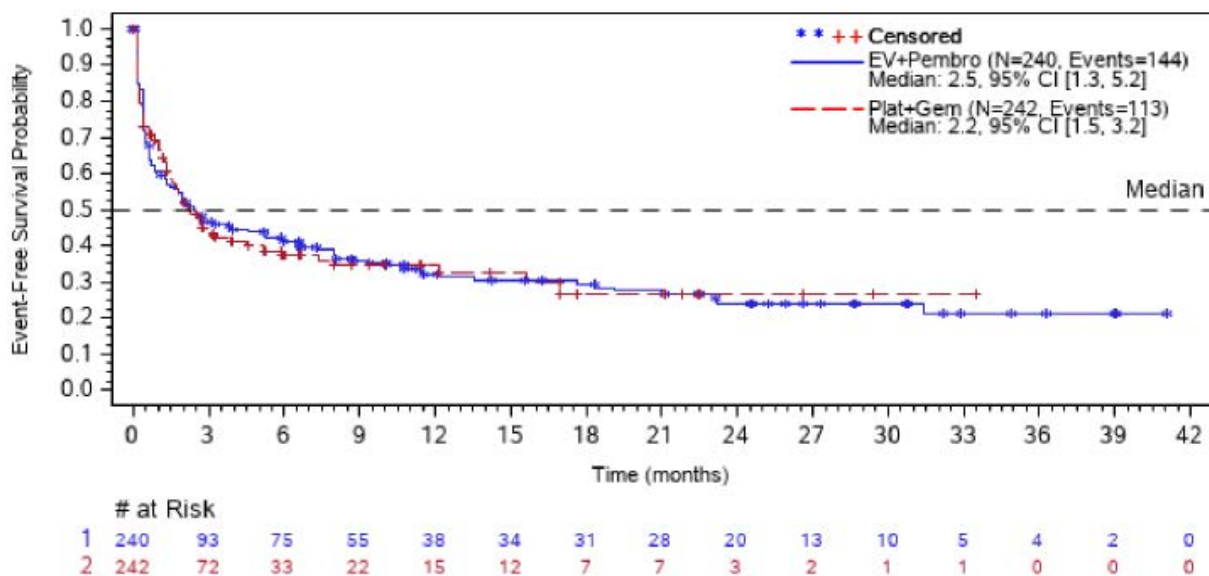


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

B.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

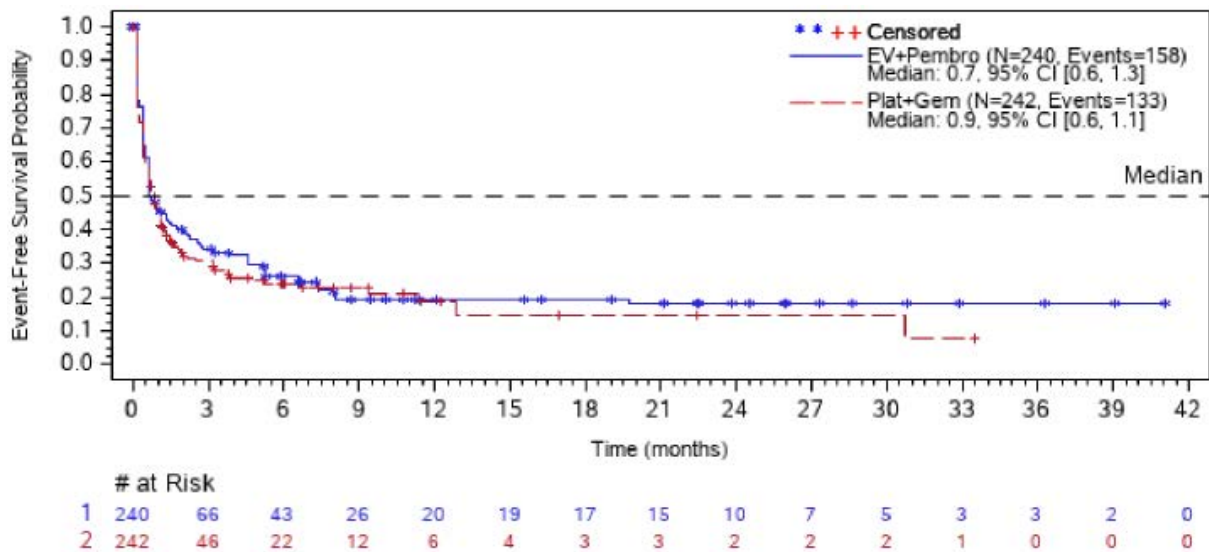


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

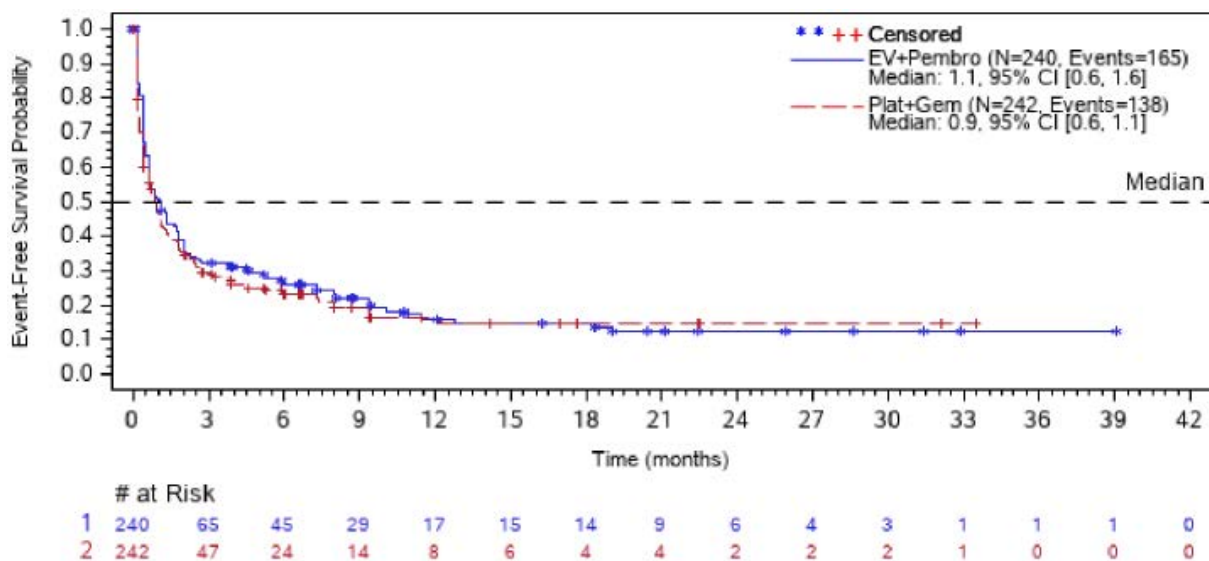


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

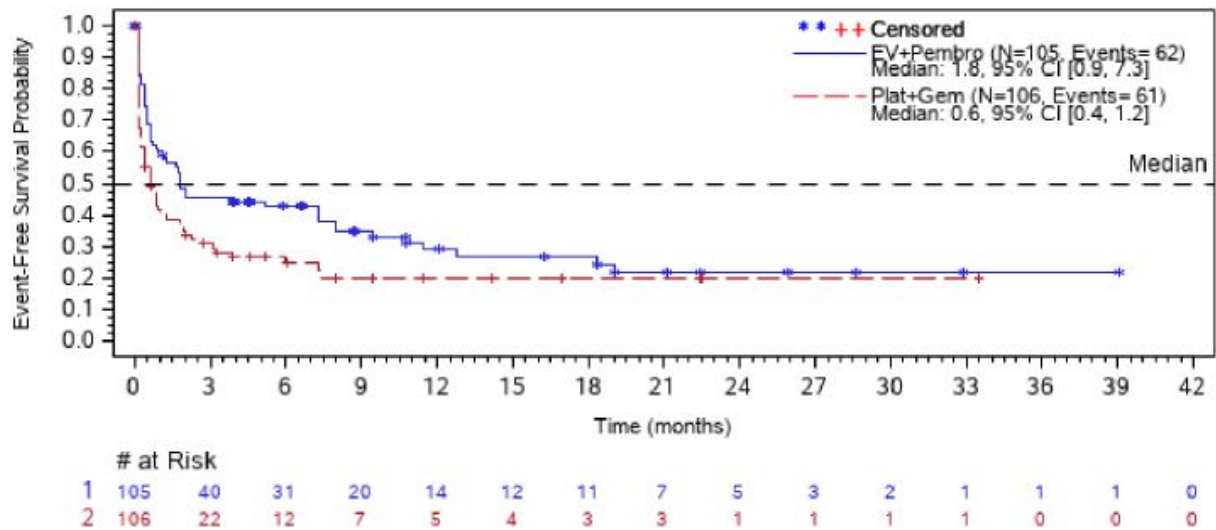


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

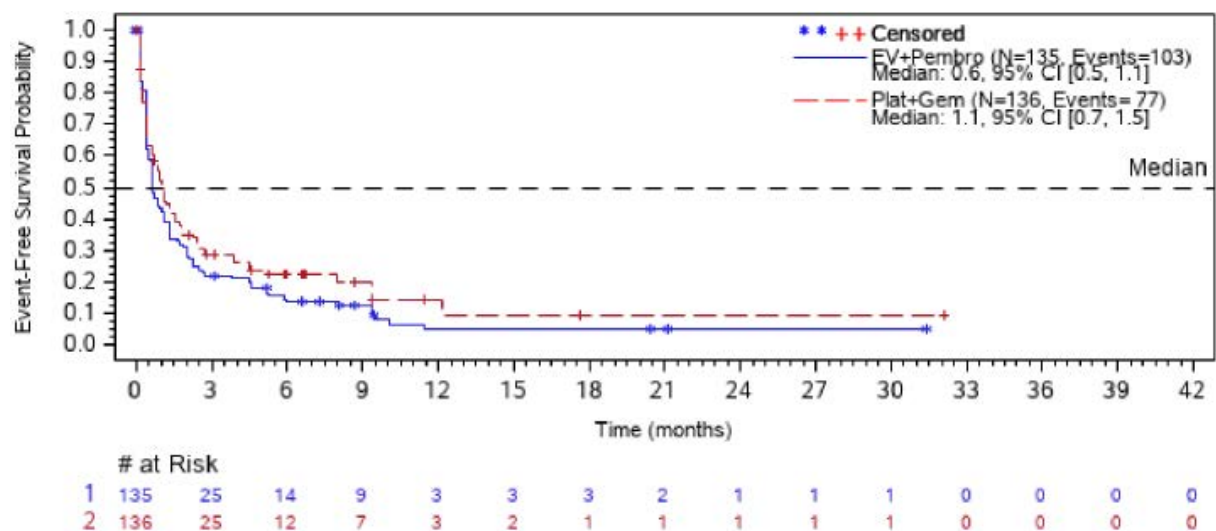


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

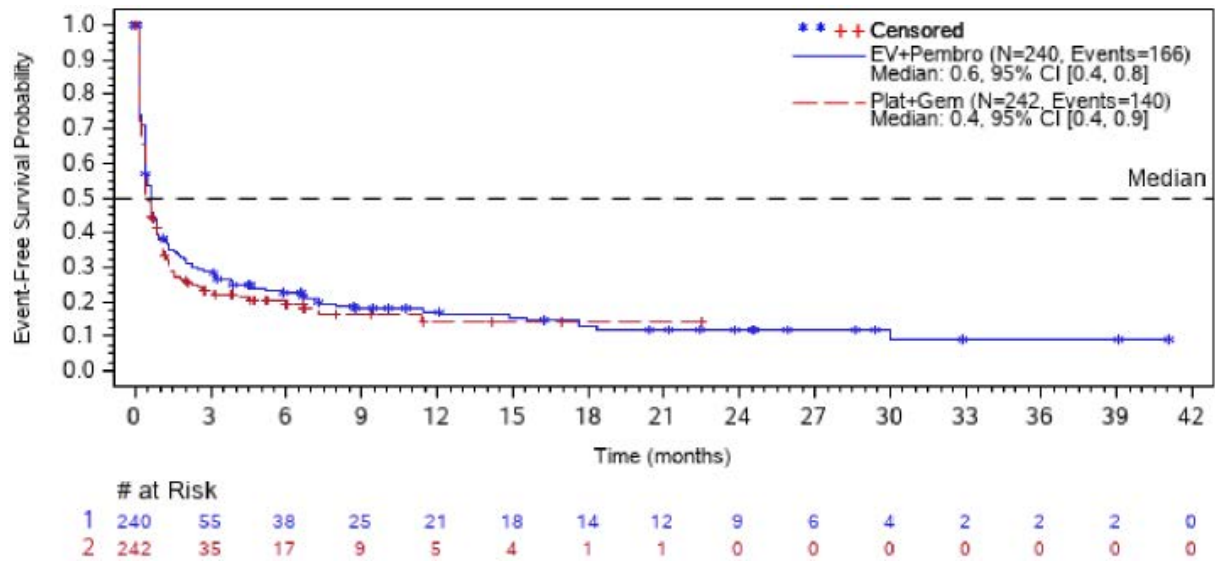


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

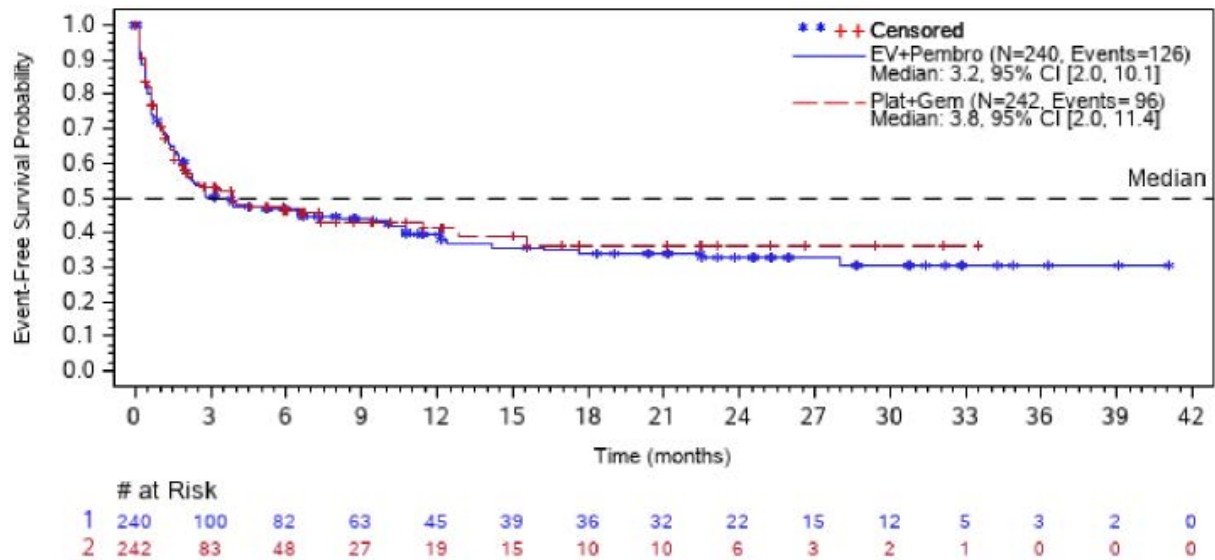


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

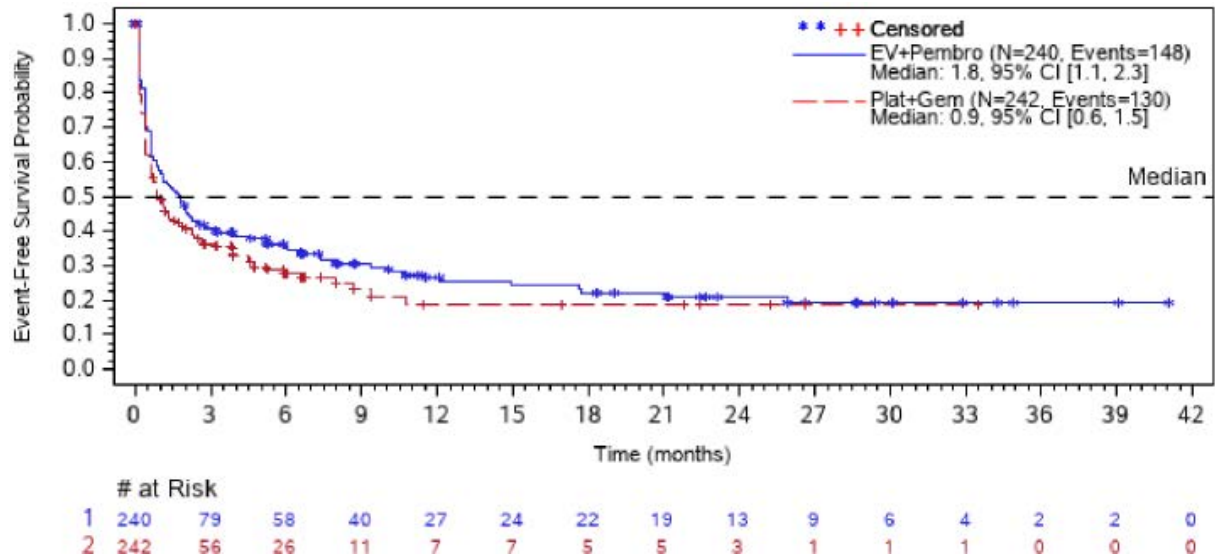


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

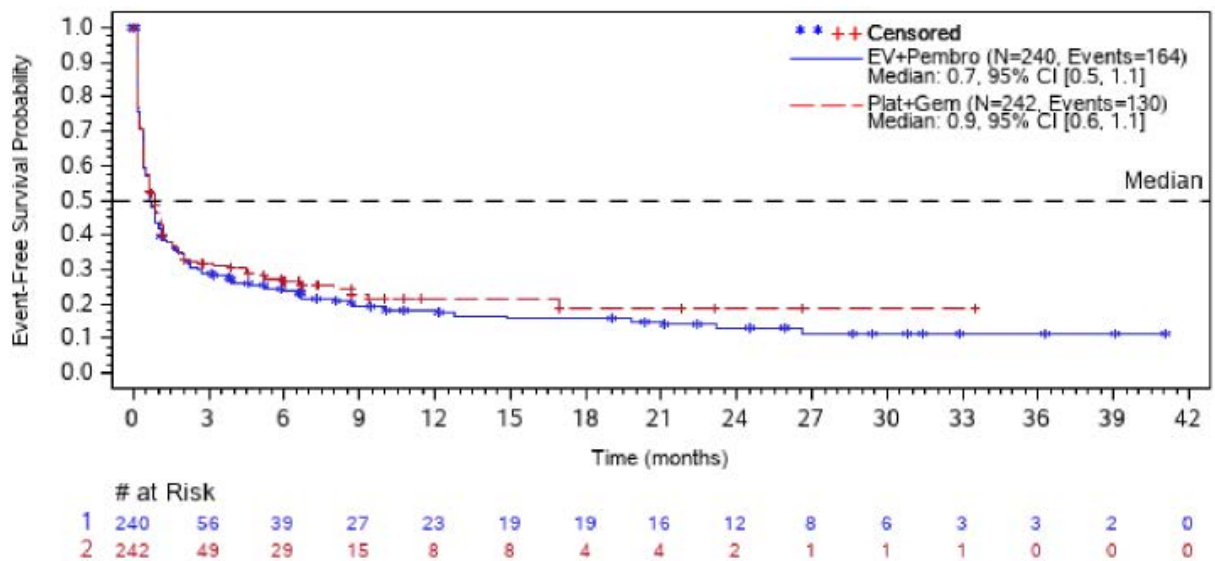


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

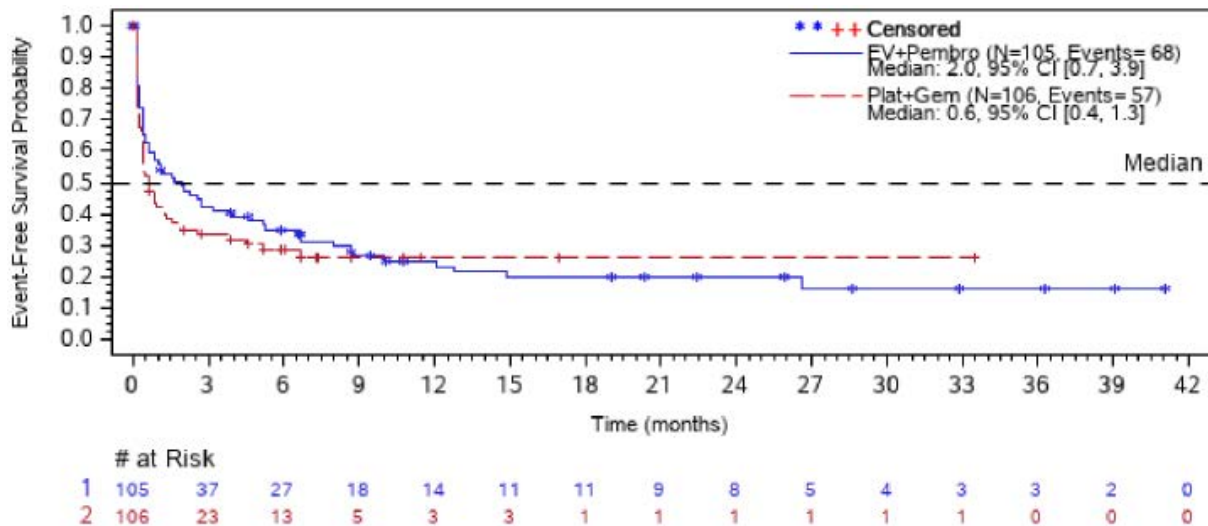


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

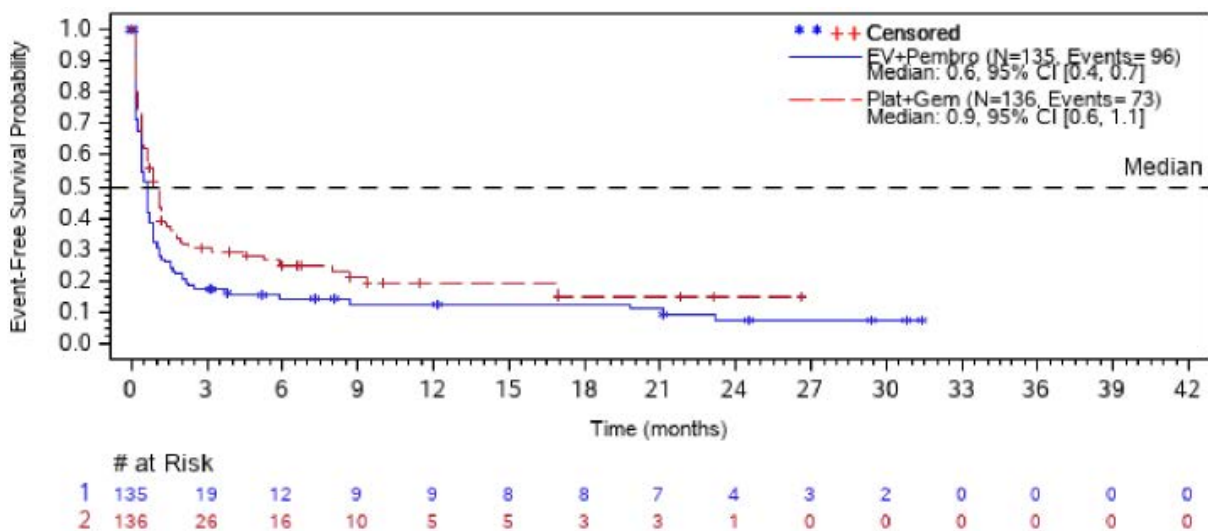


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

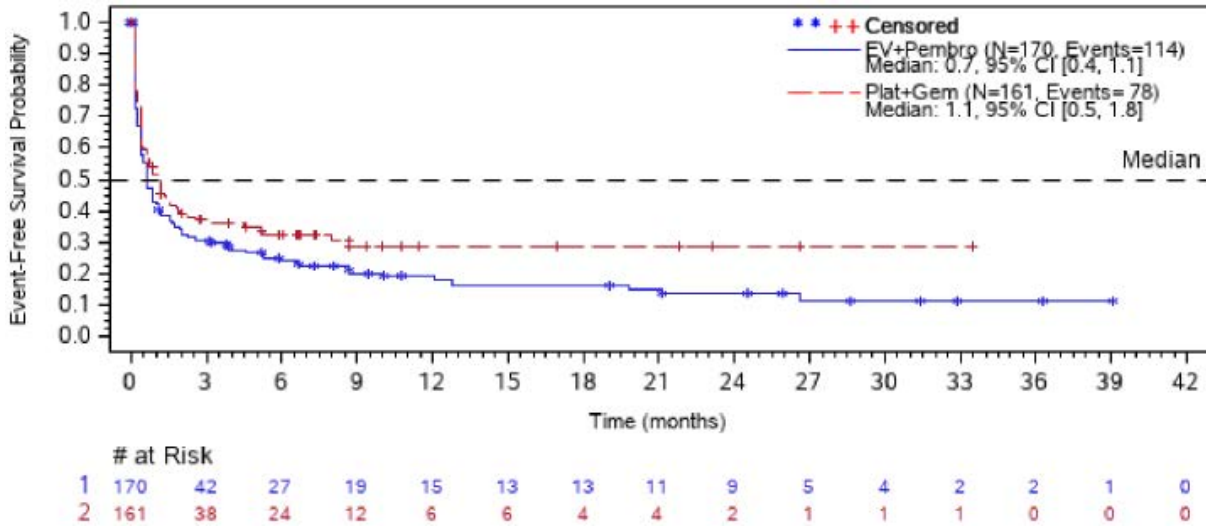


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

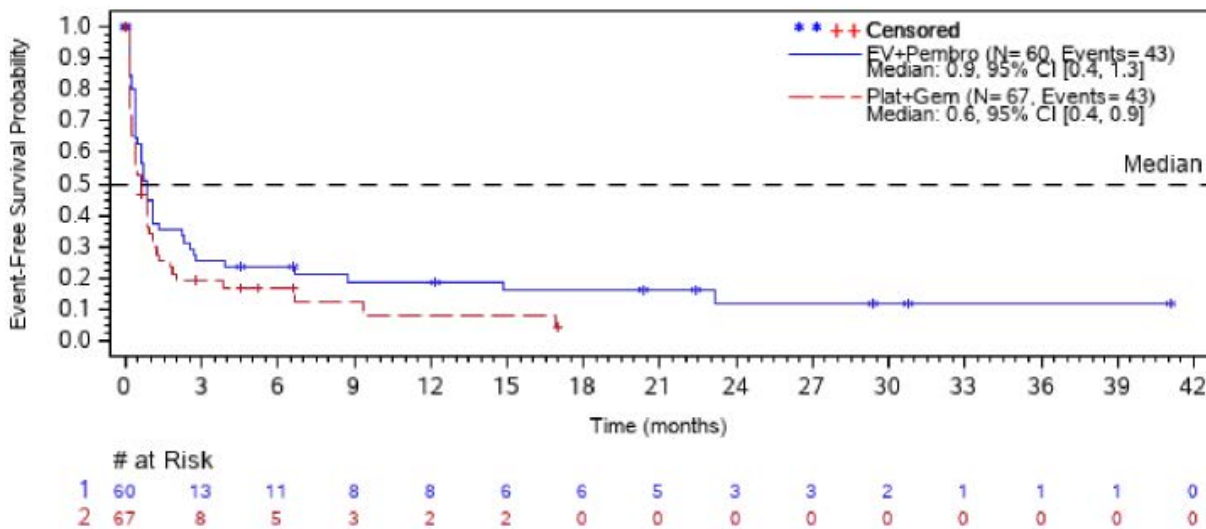


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

B.1.4 Nebenwirkungen

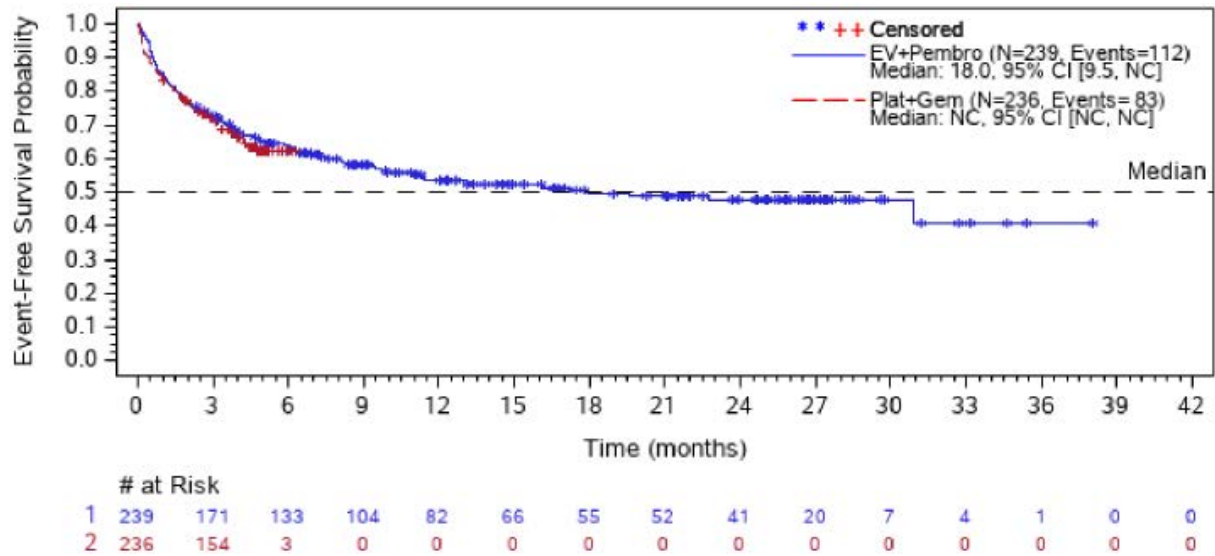


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

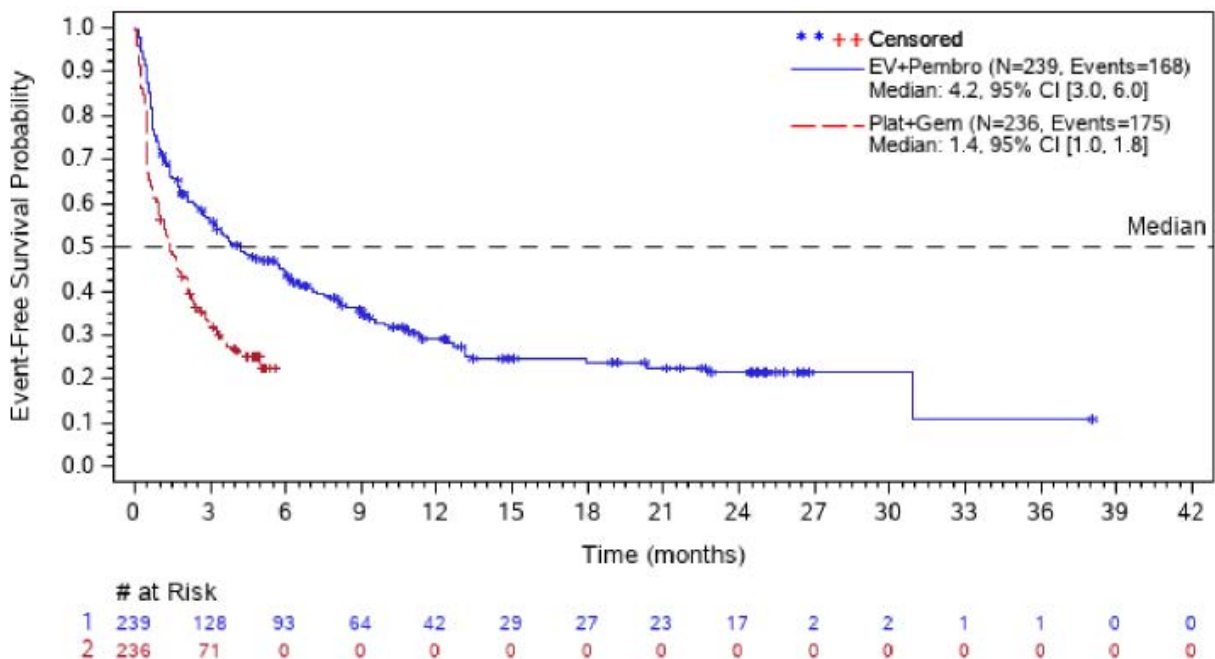


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

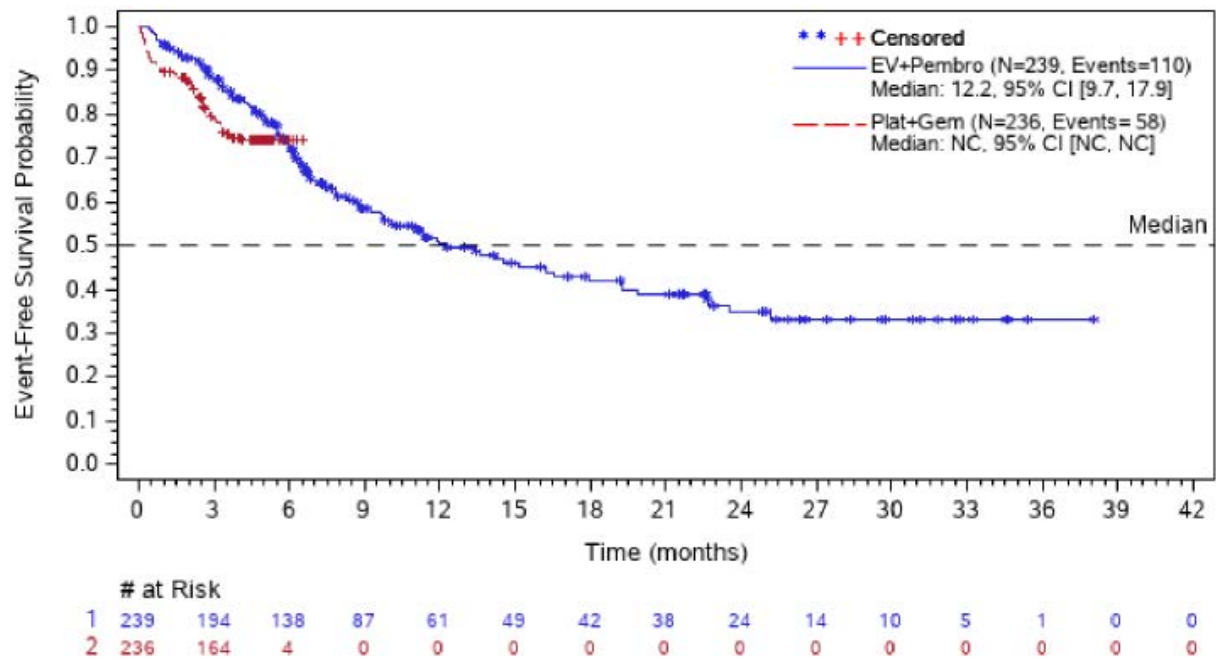


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

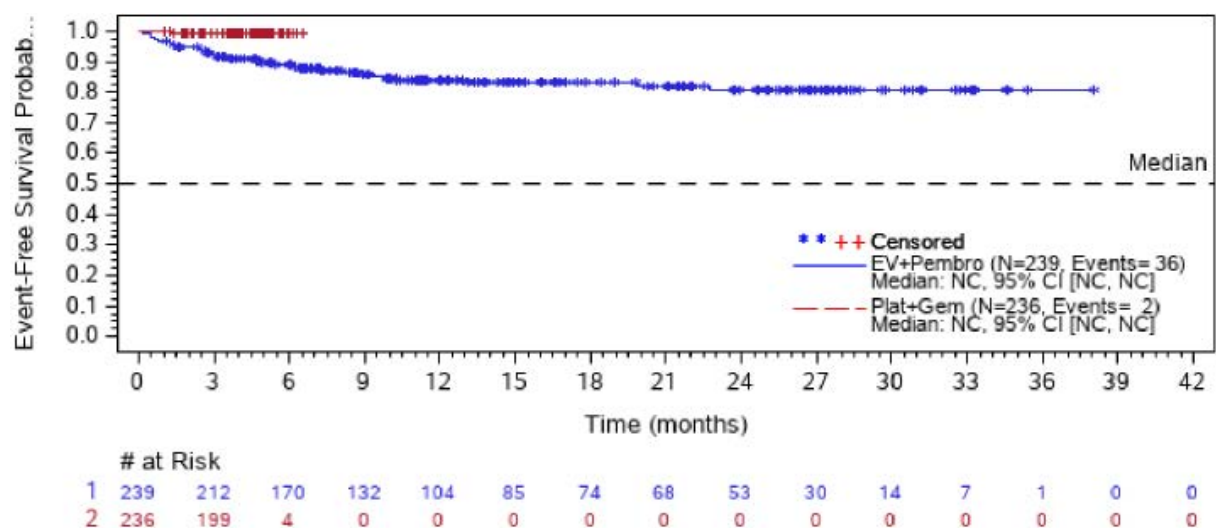


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

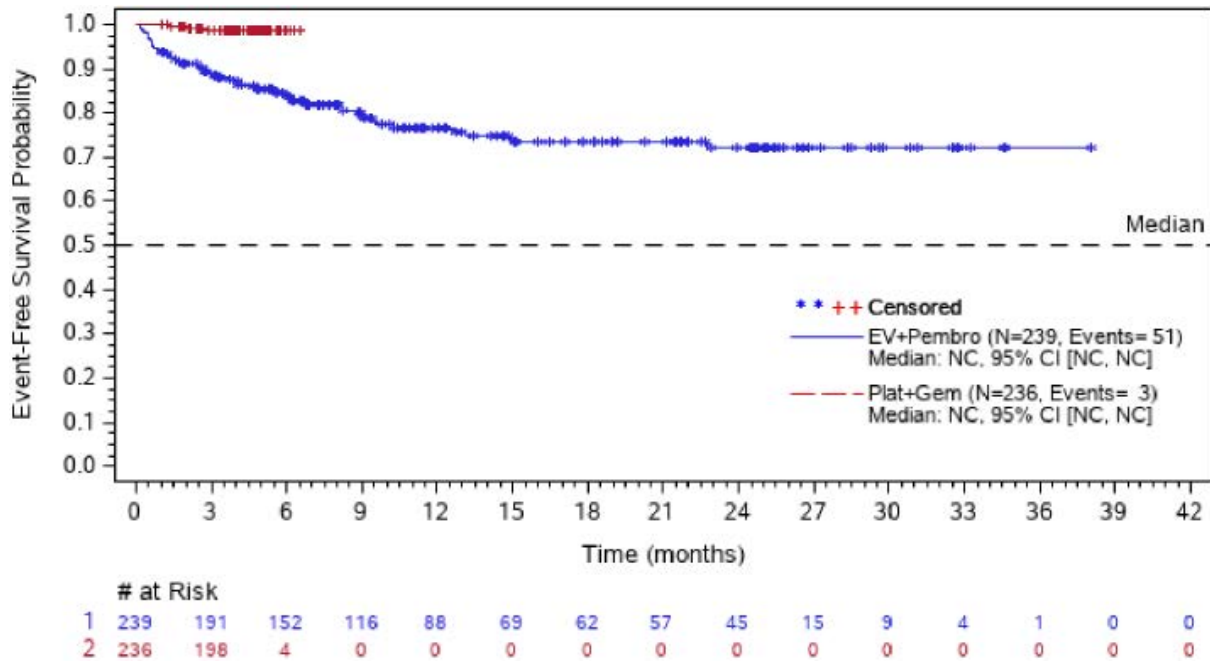


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

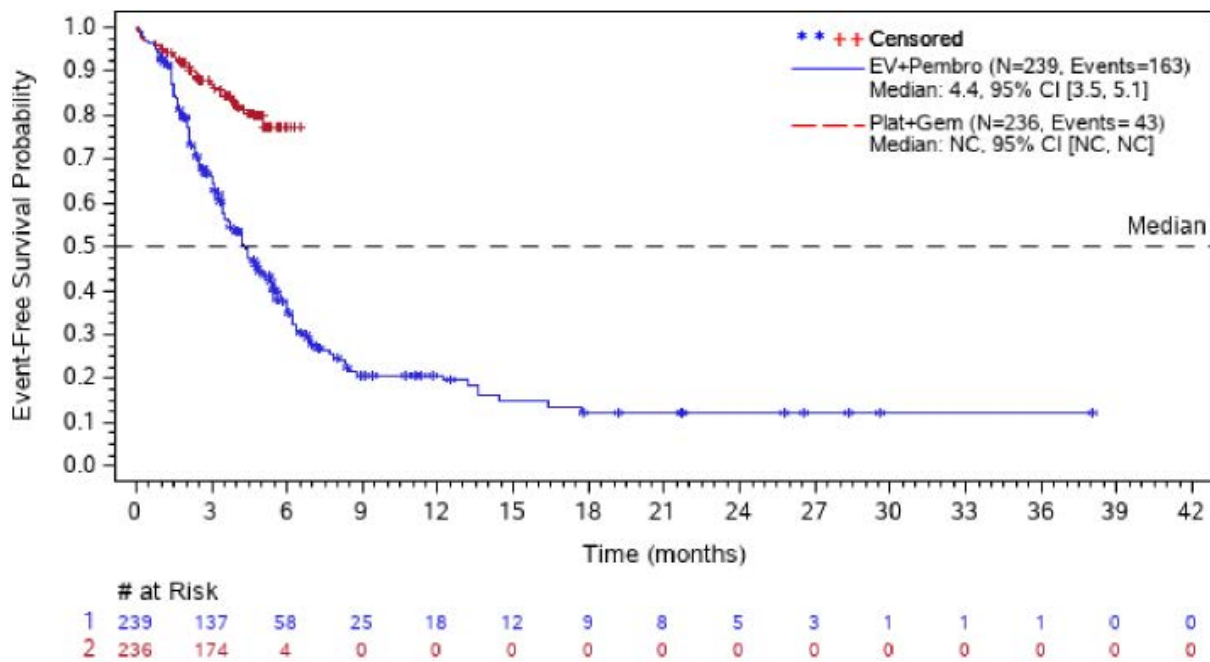


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

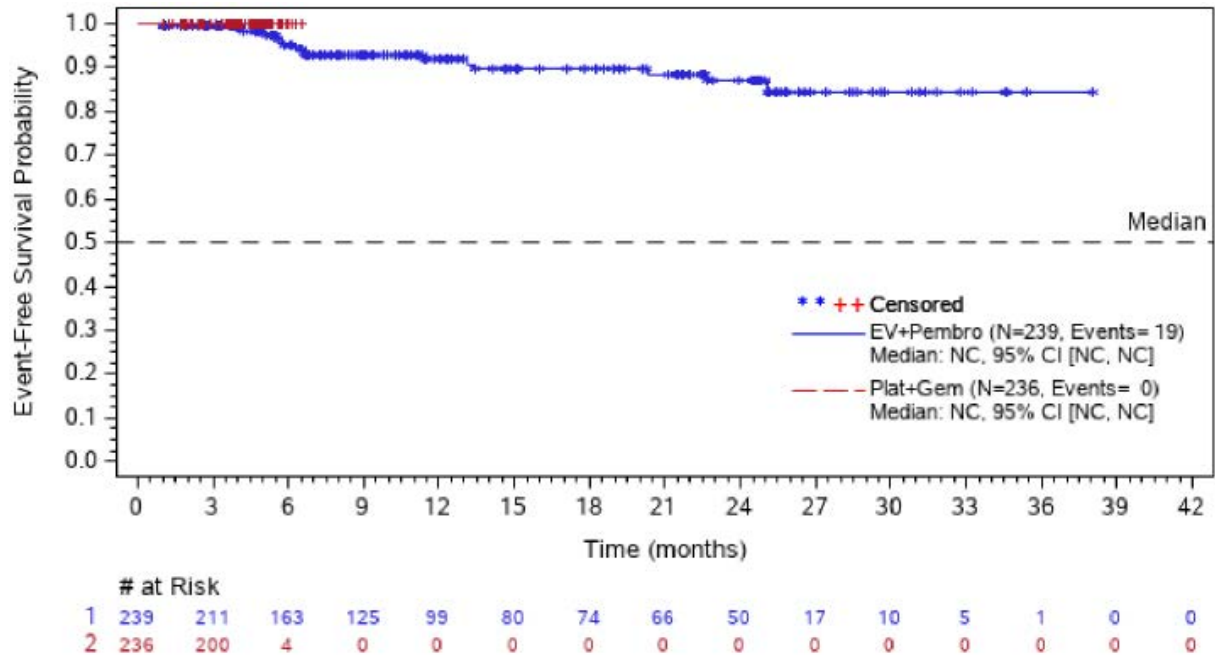


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung

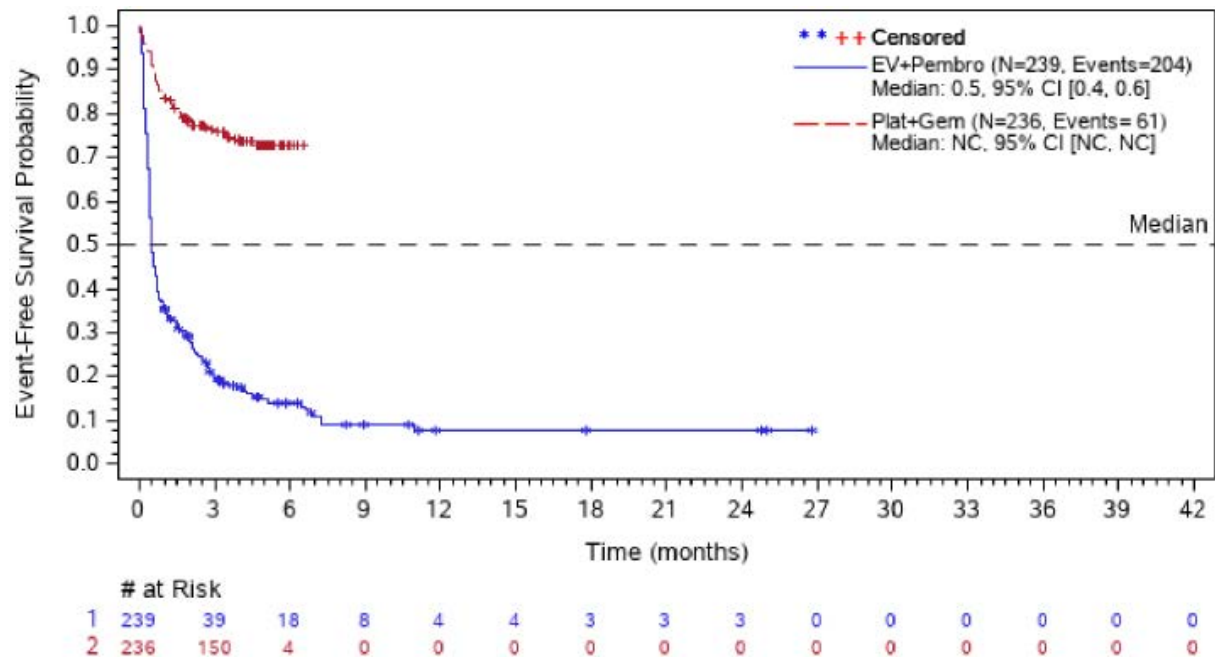


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

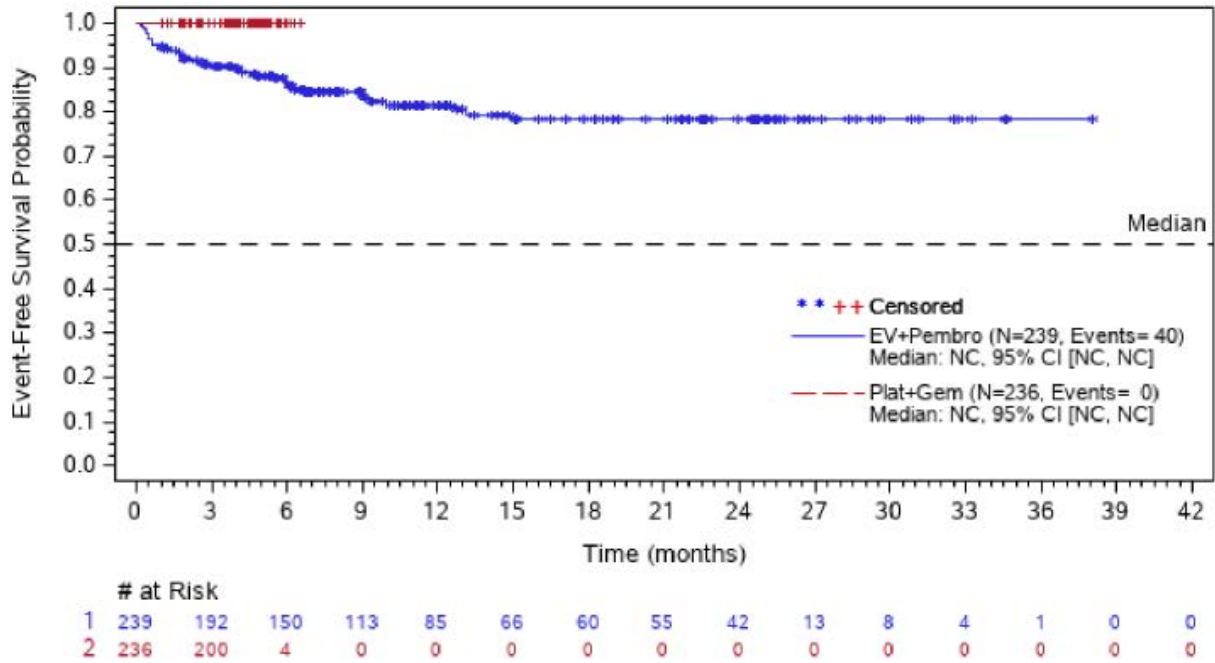


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet) – ergänzende Darstellung

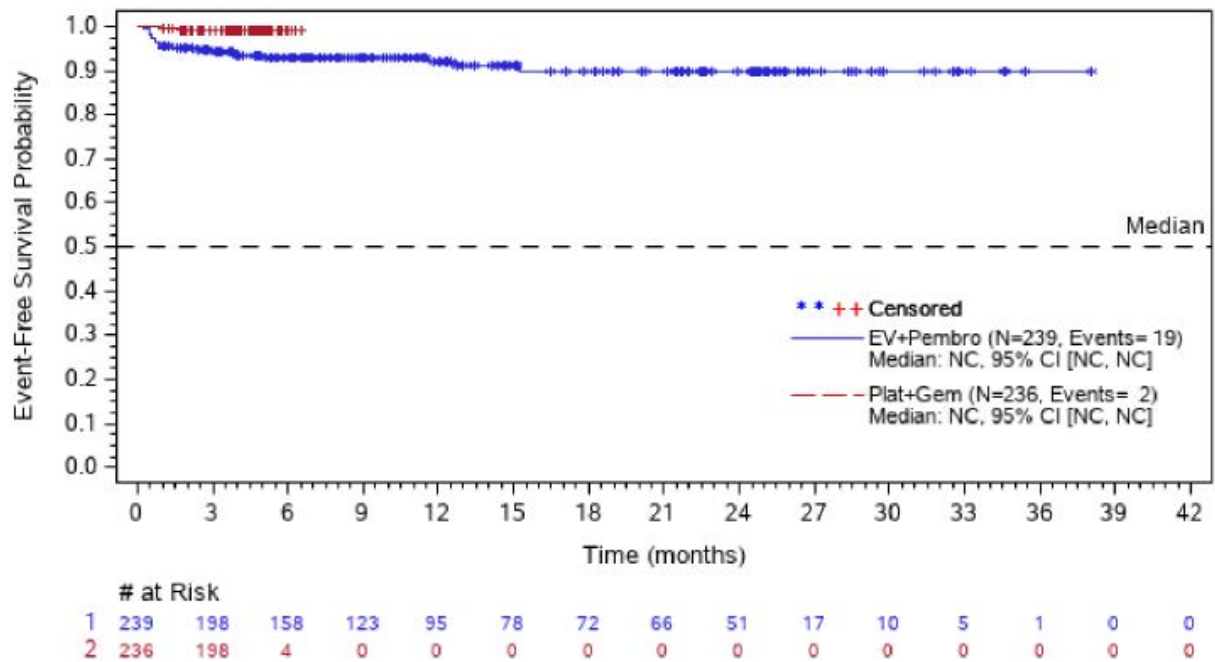


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

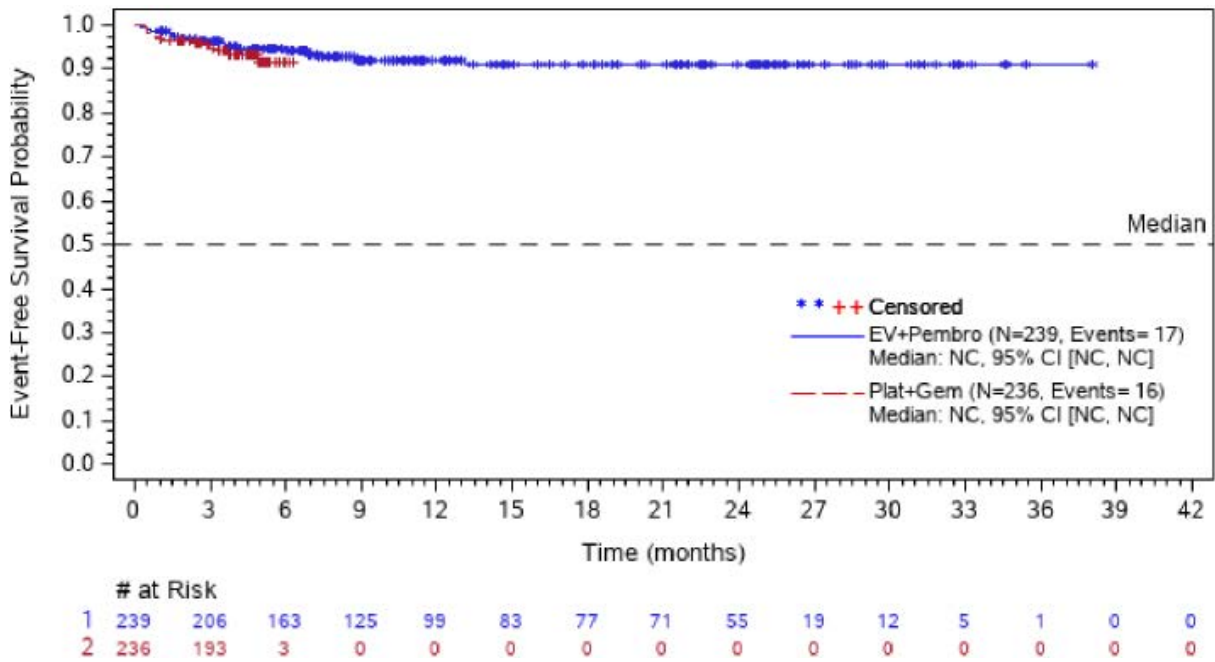


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

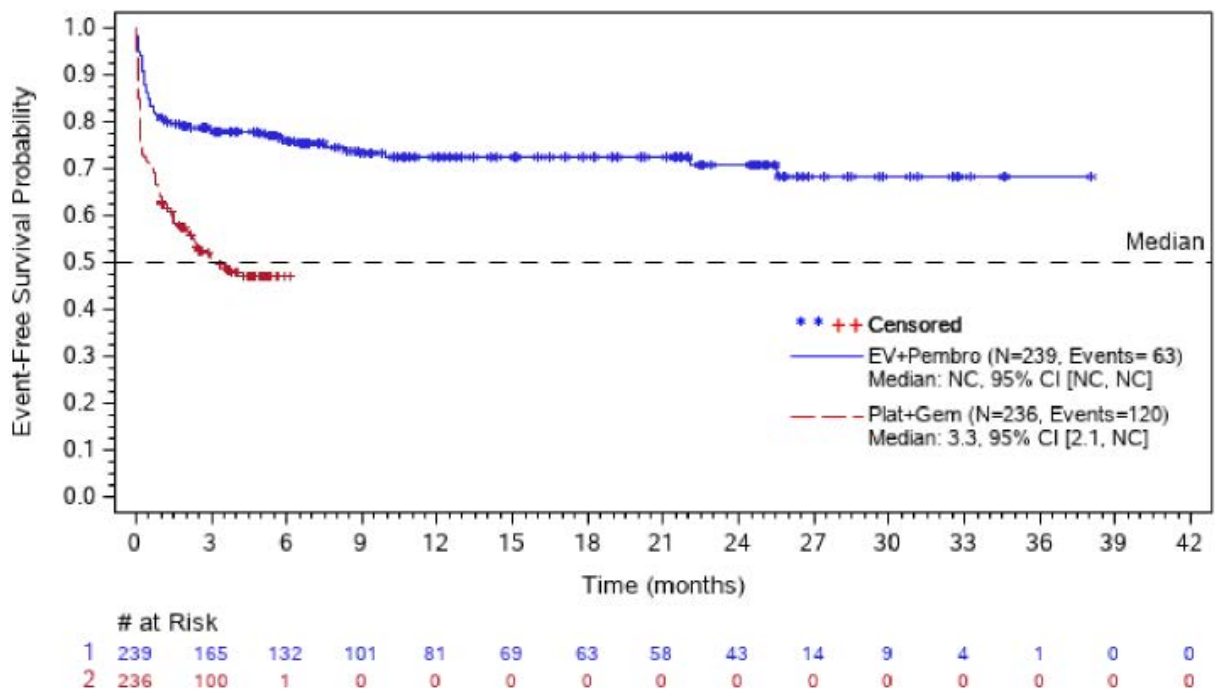


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

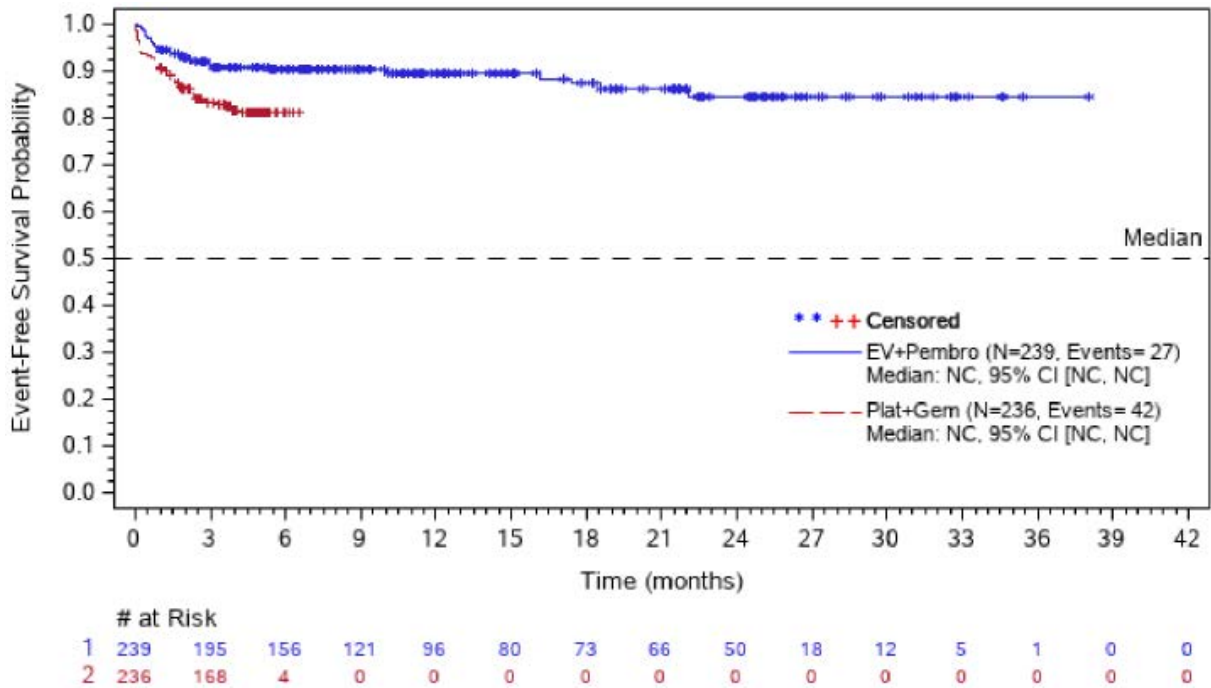


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

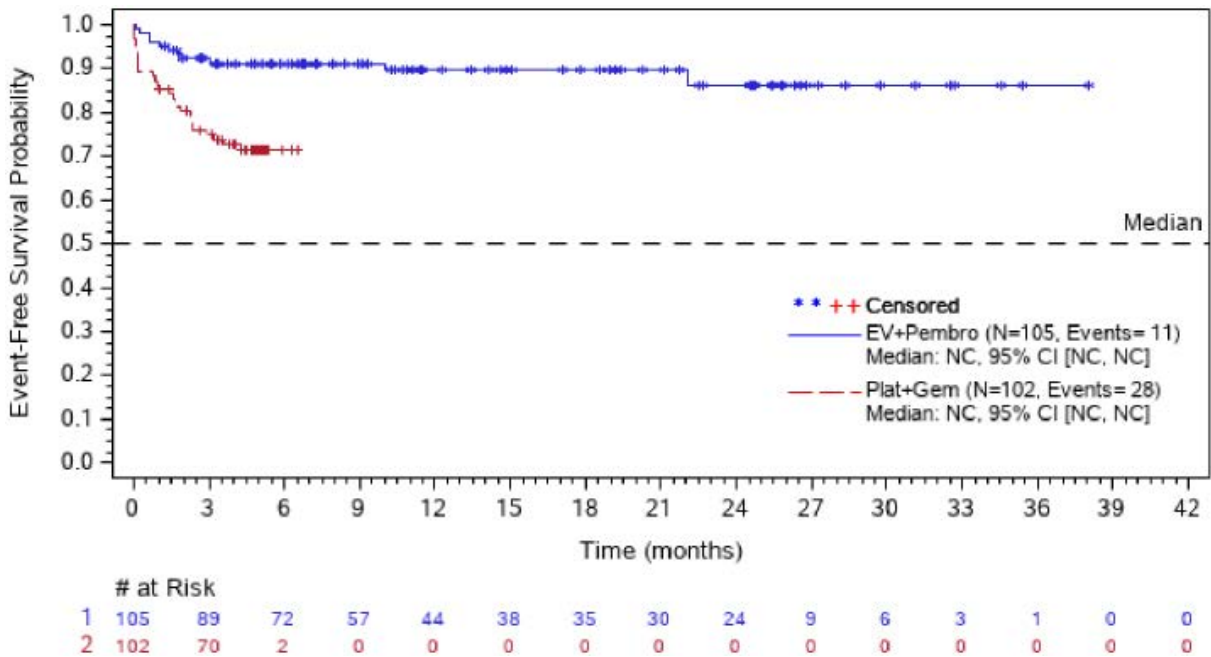


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

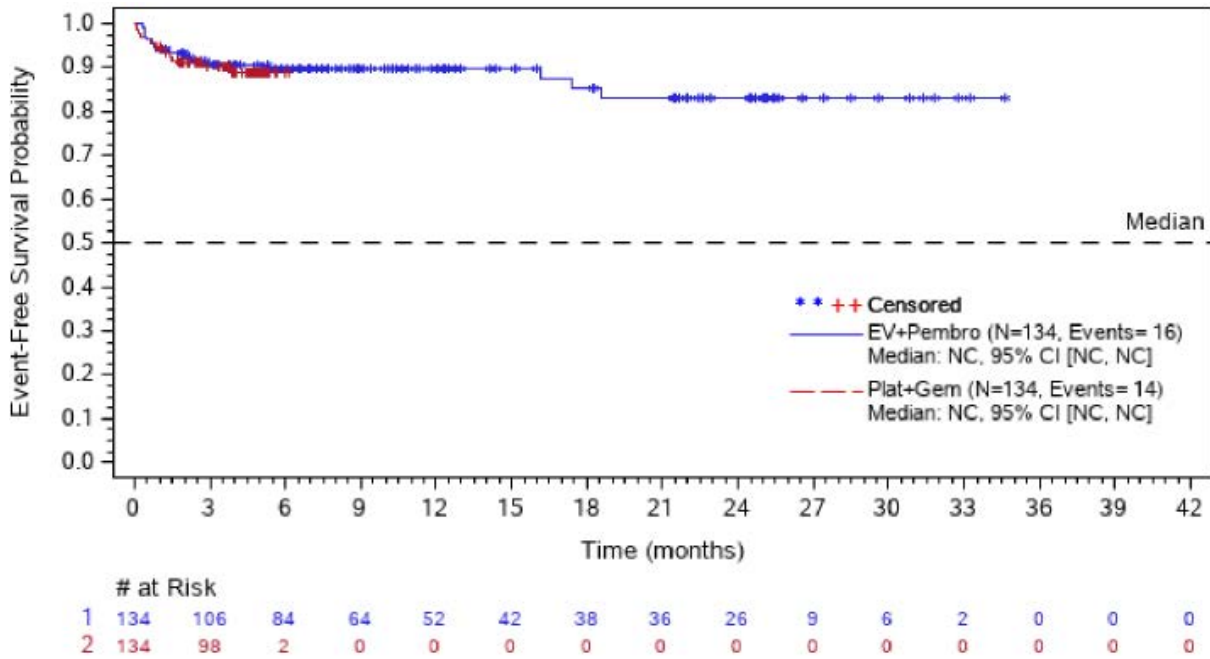


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

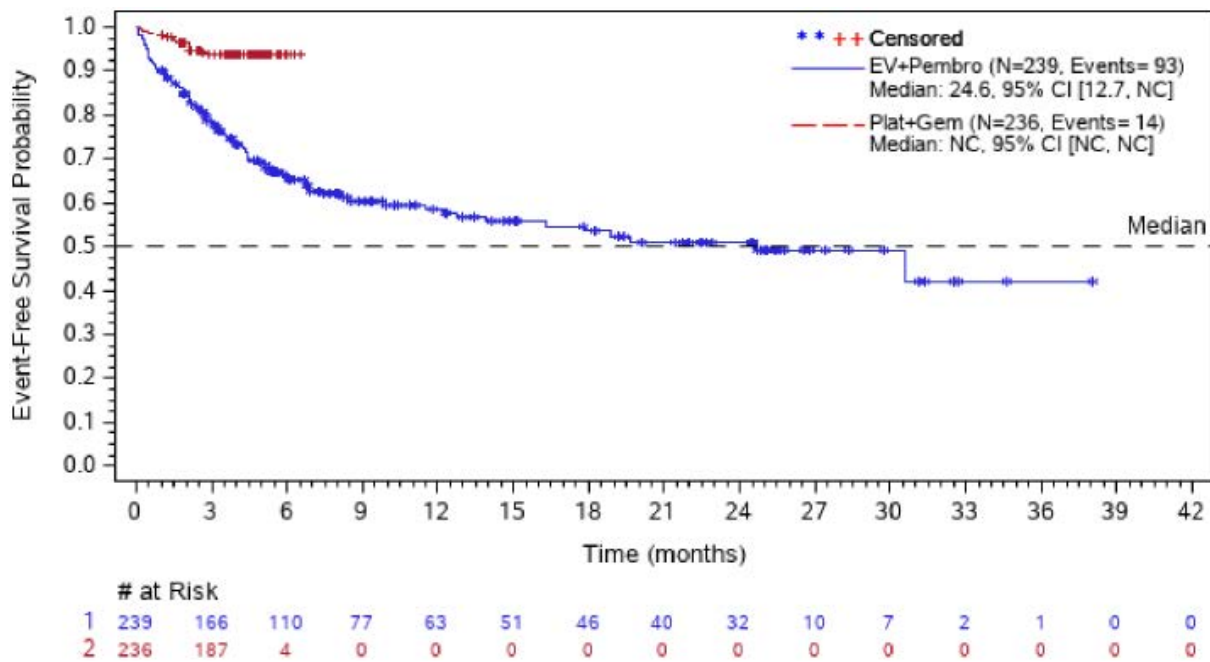


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

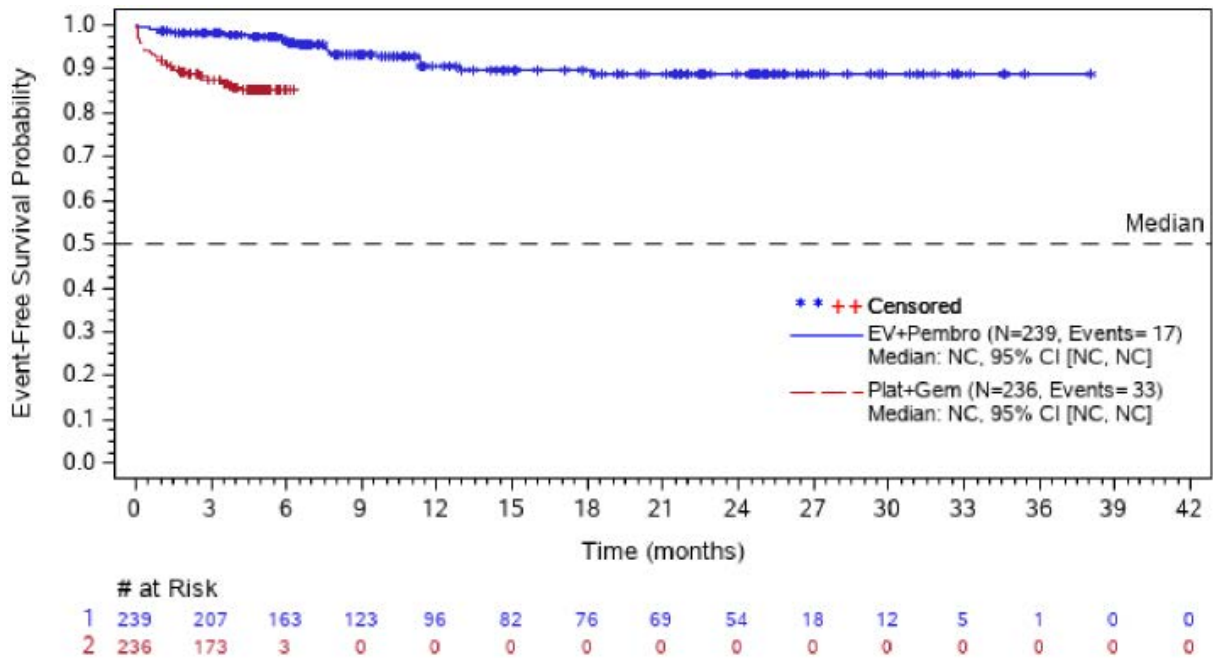


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

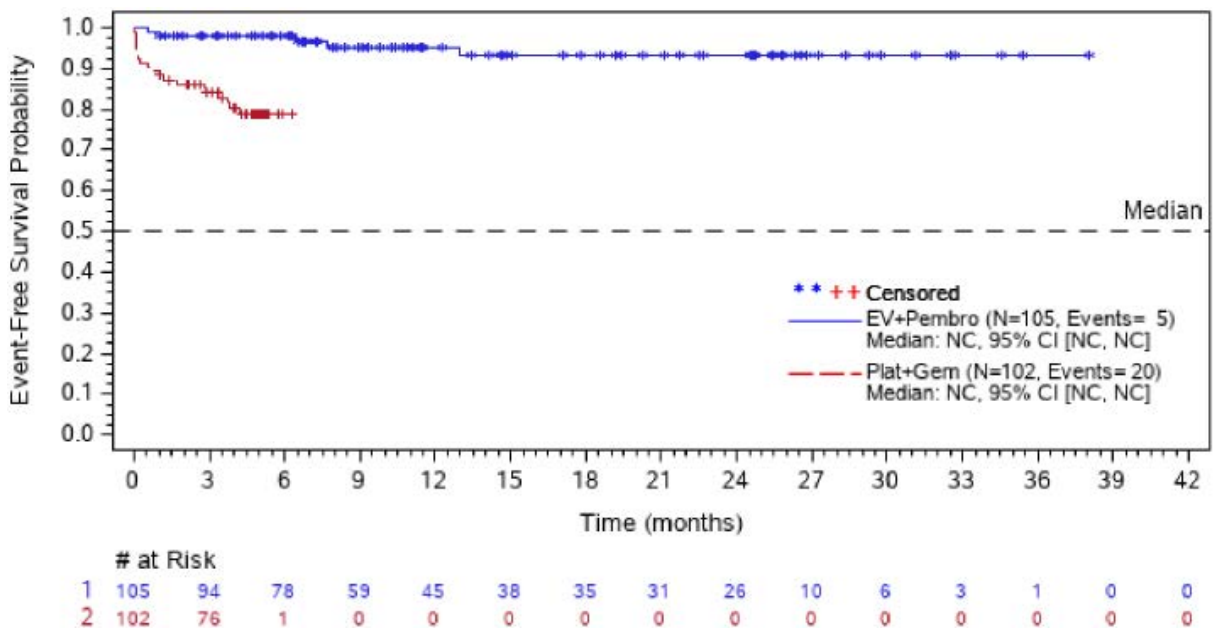


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: < 65 Jahre

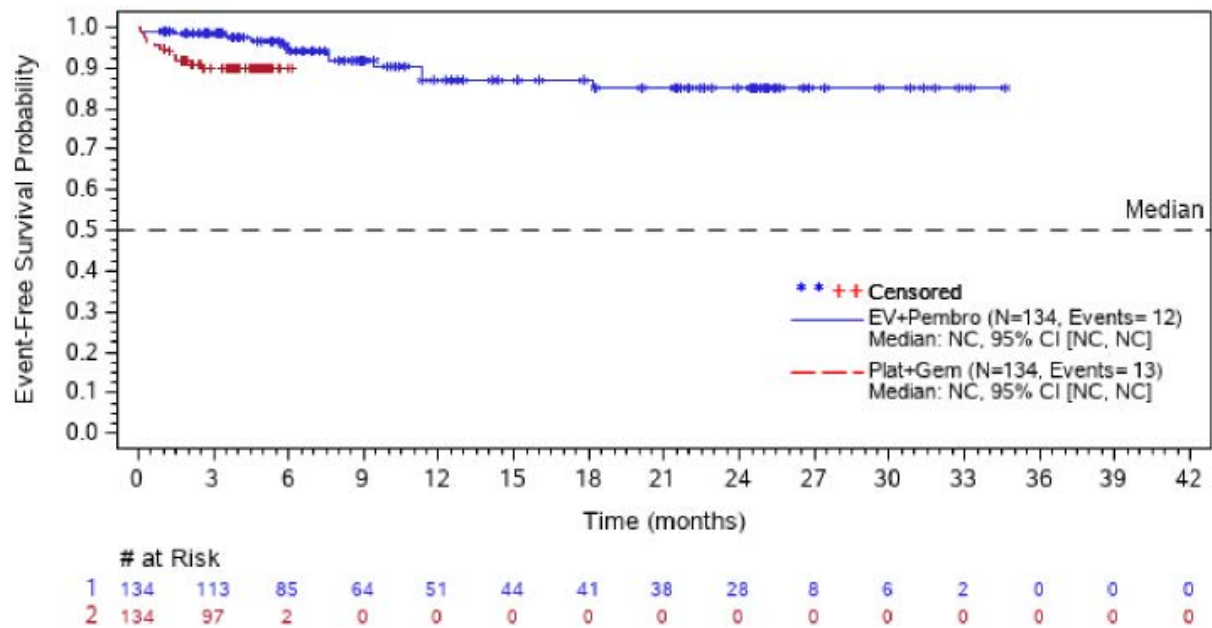


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet), Subgruppe: ≥ 65 Jahre

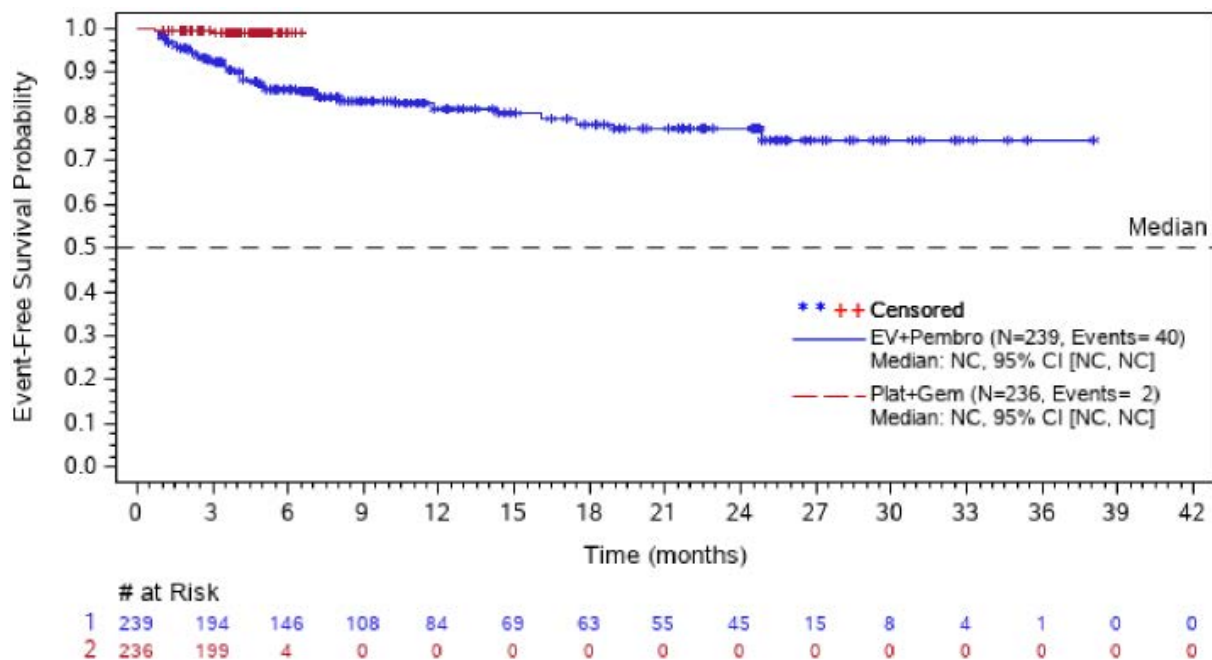


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

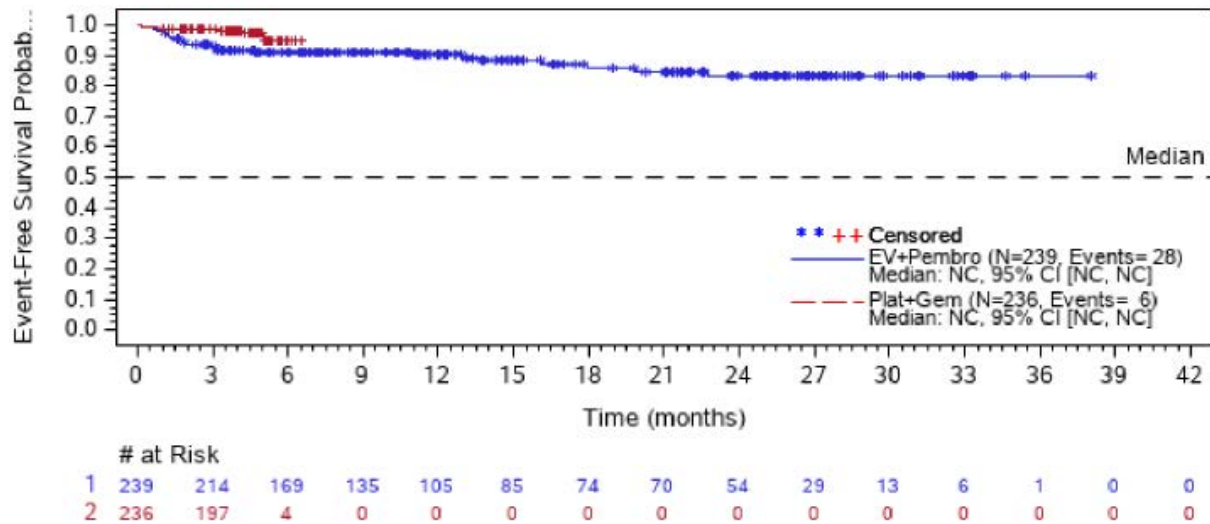


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

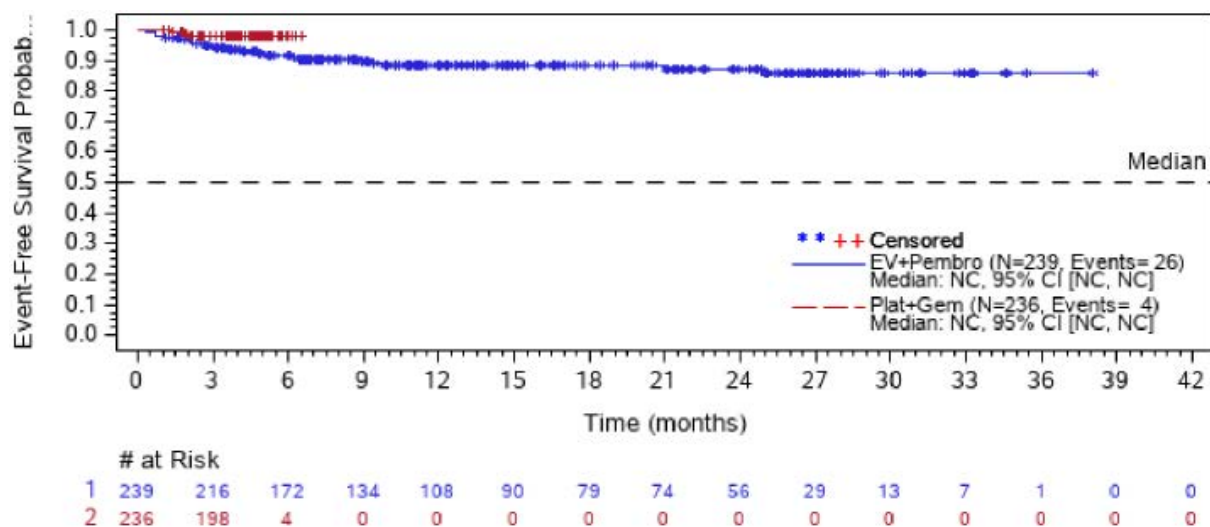


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

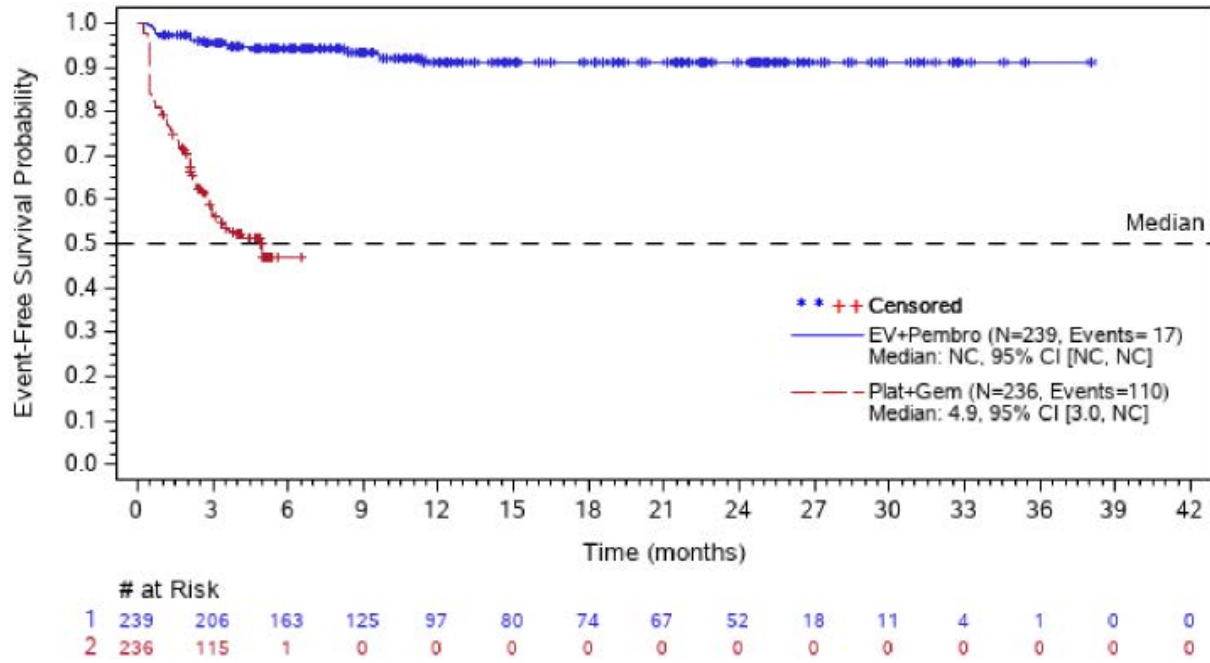


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

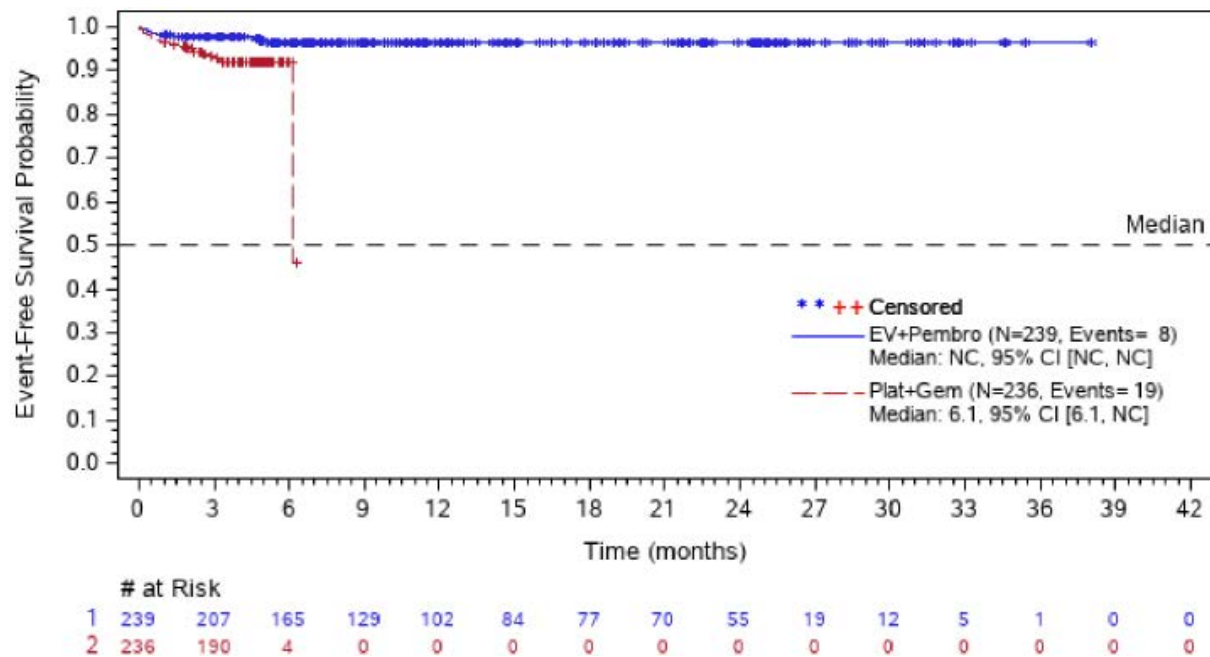


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

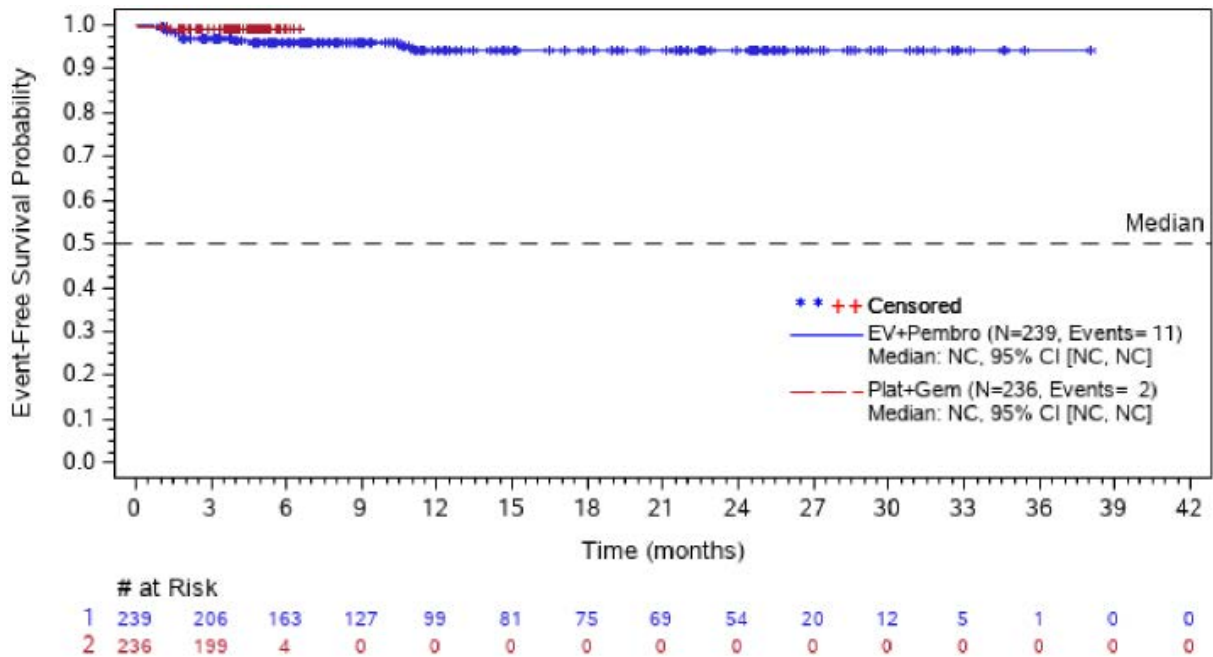


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

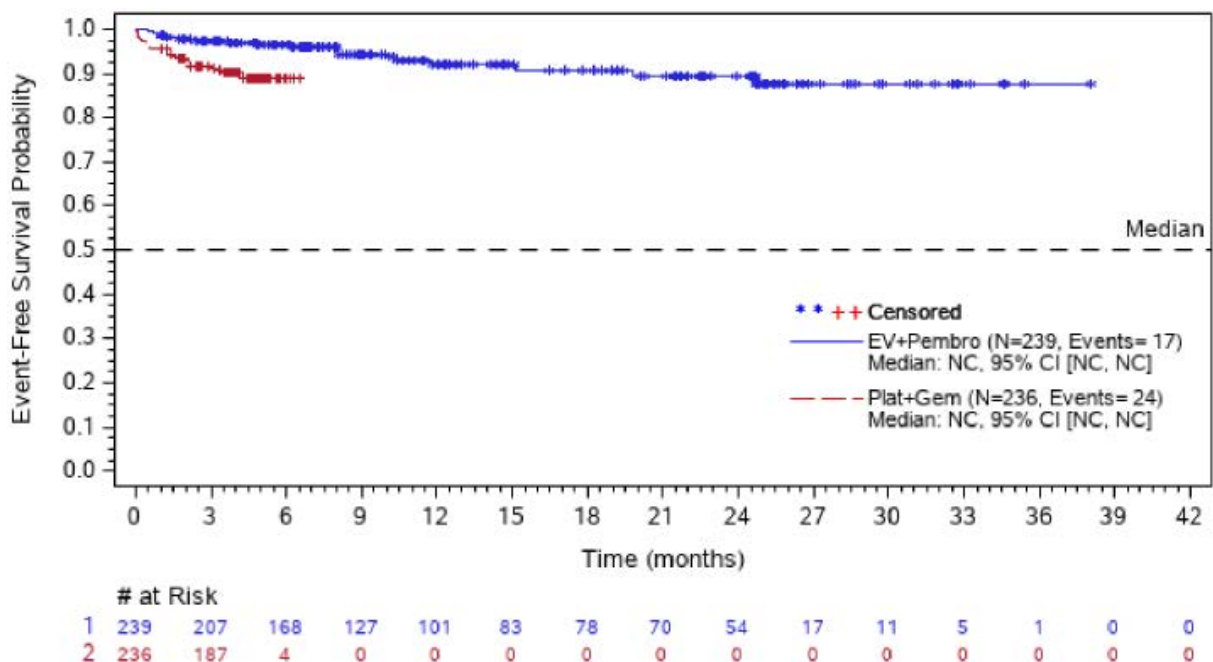


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

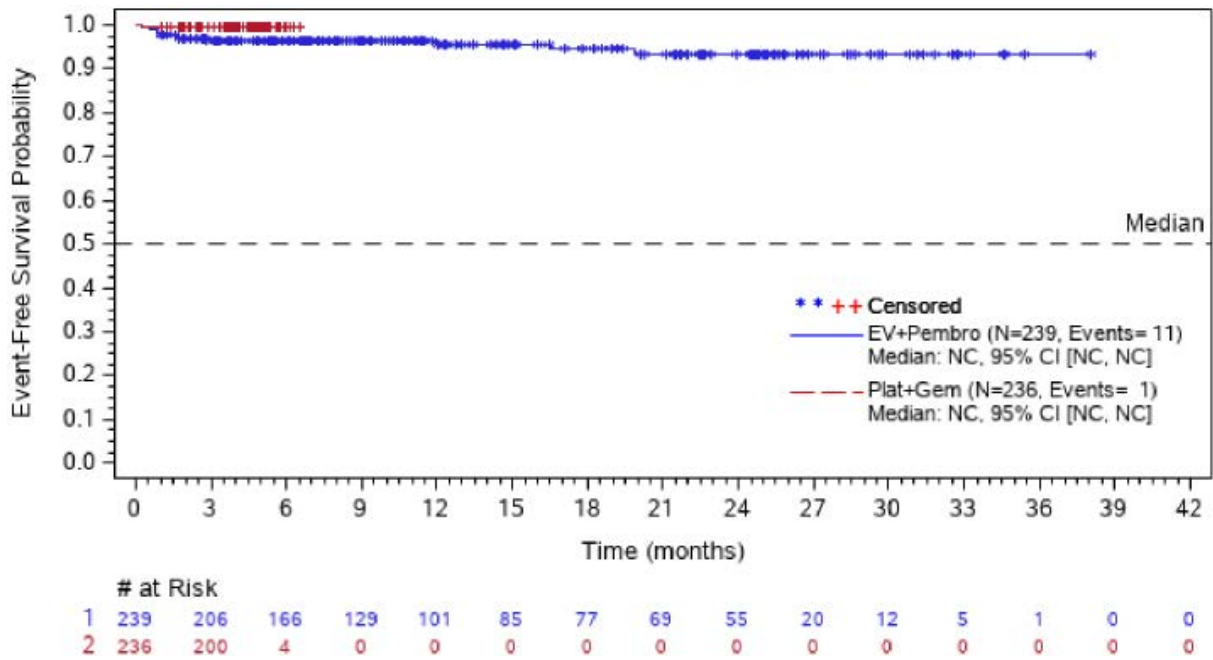


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 1 (Cisplatin geeignet)

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

B.2.1 Mortalität

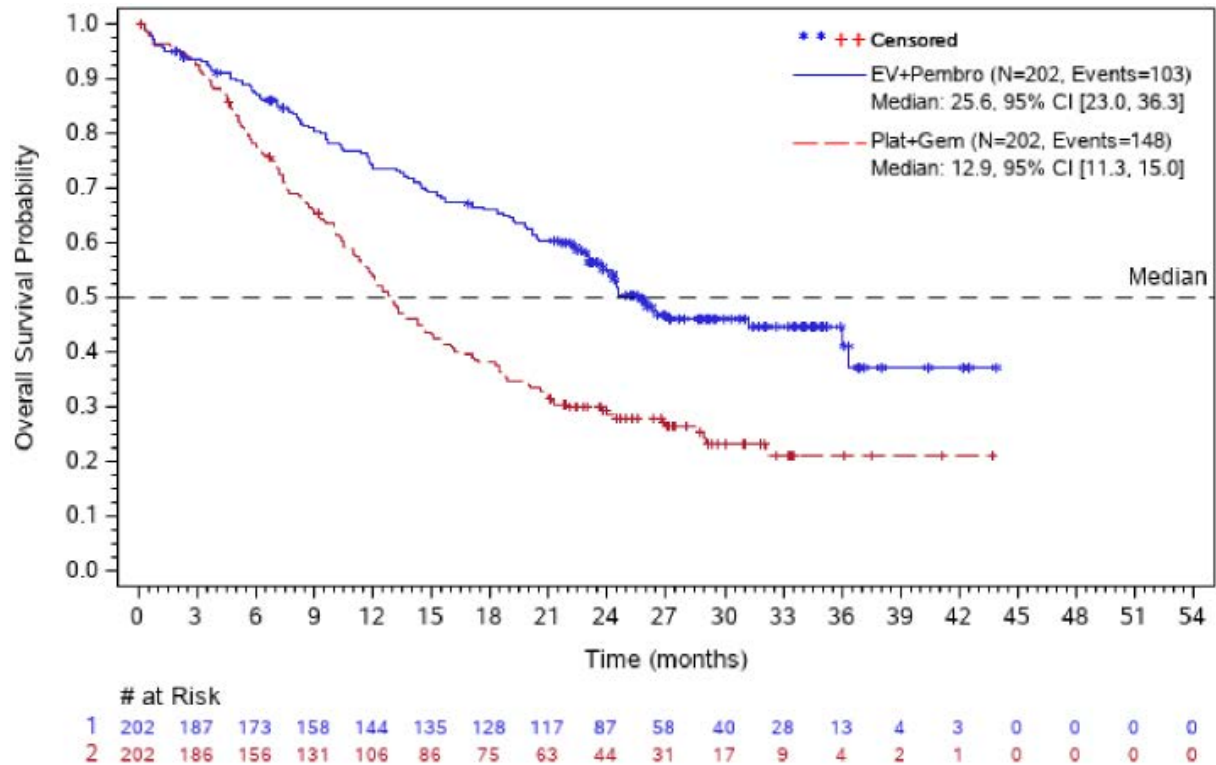


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

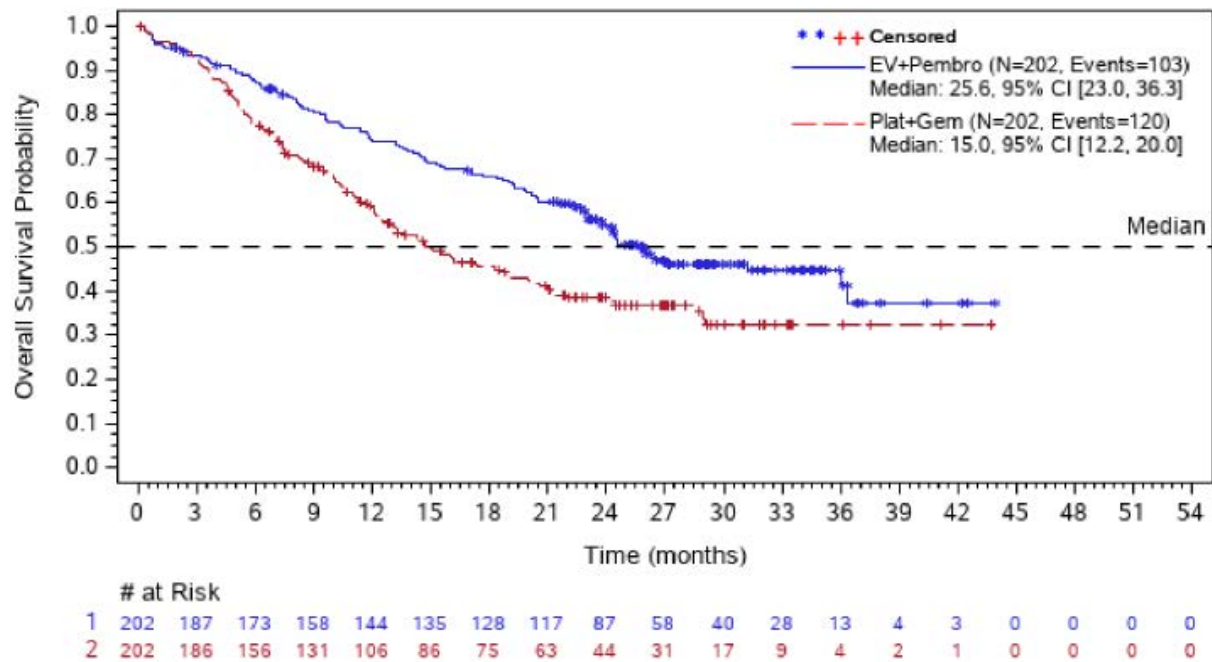


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 1 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

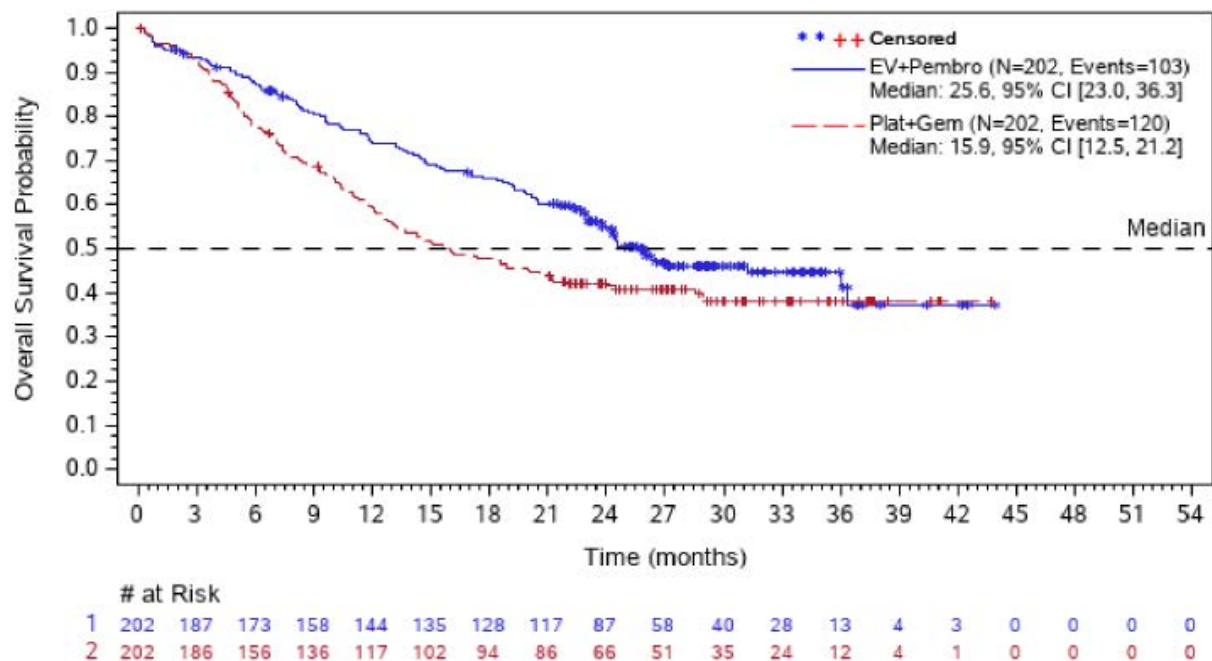


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 2 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

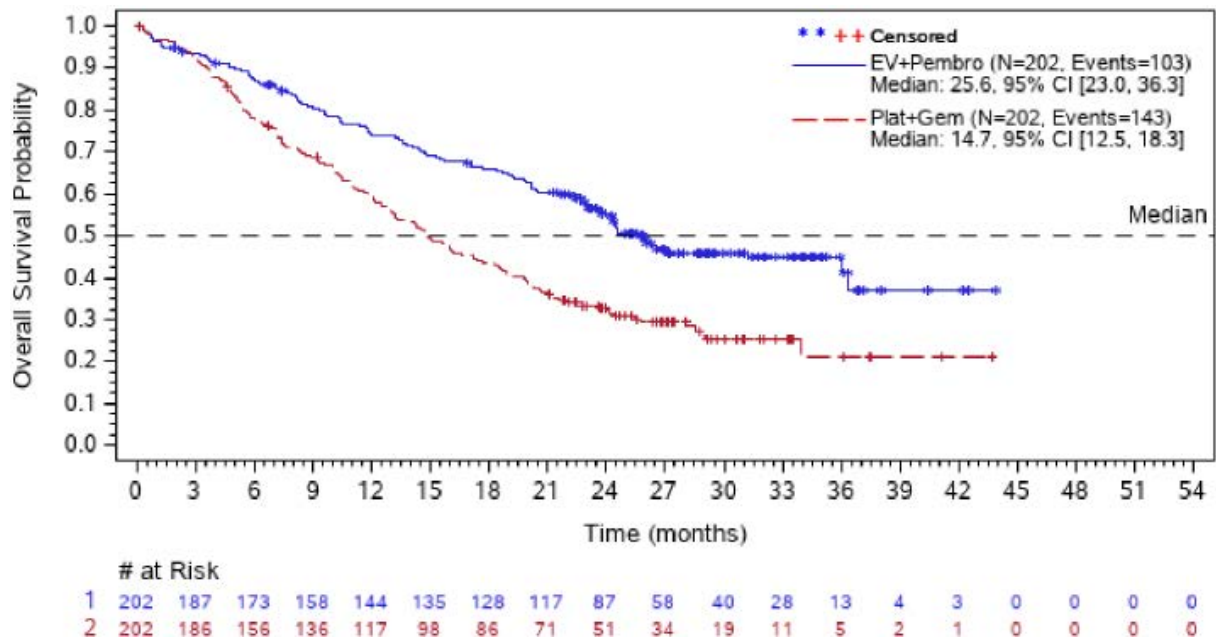


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven zur Sensitivitätsanalyse 3 des pU zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

B.2.2 Morbidität

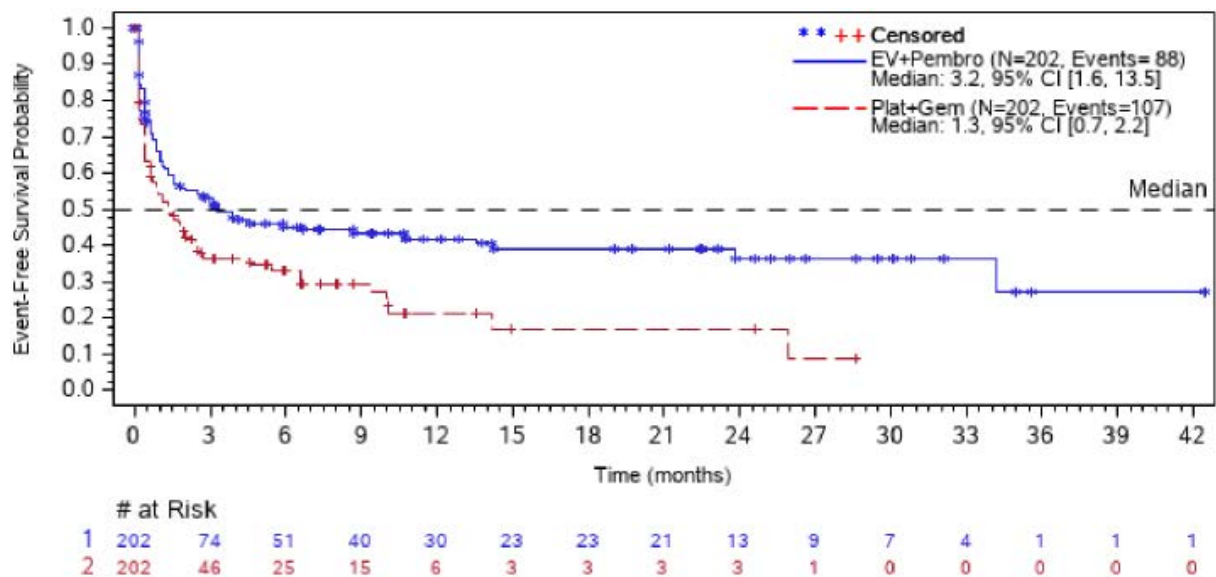


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

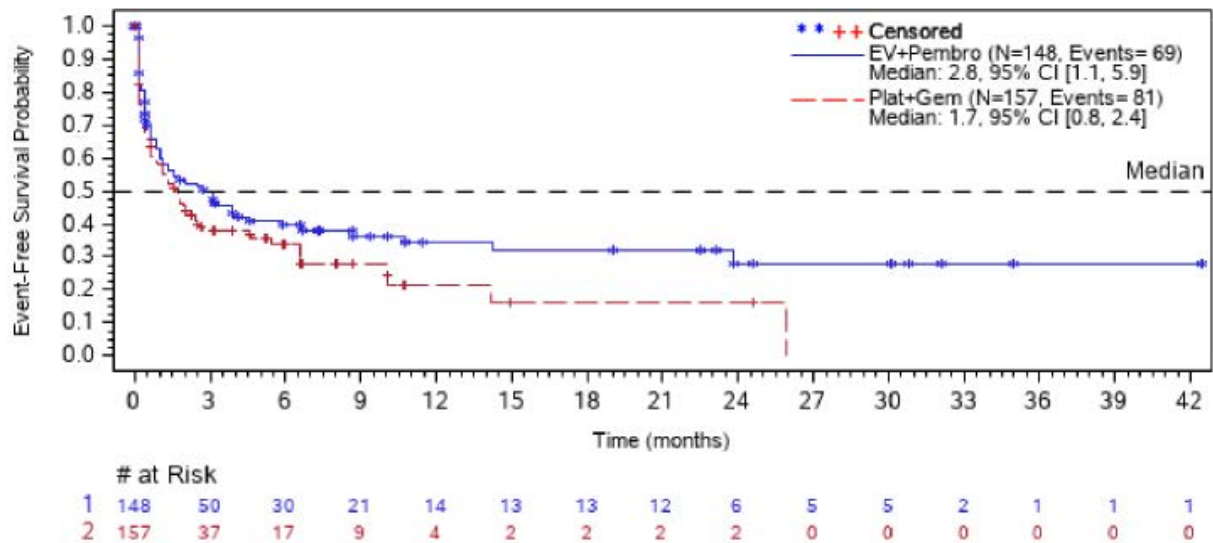


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

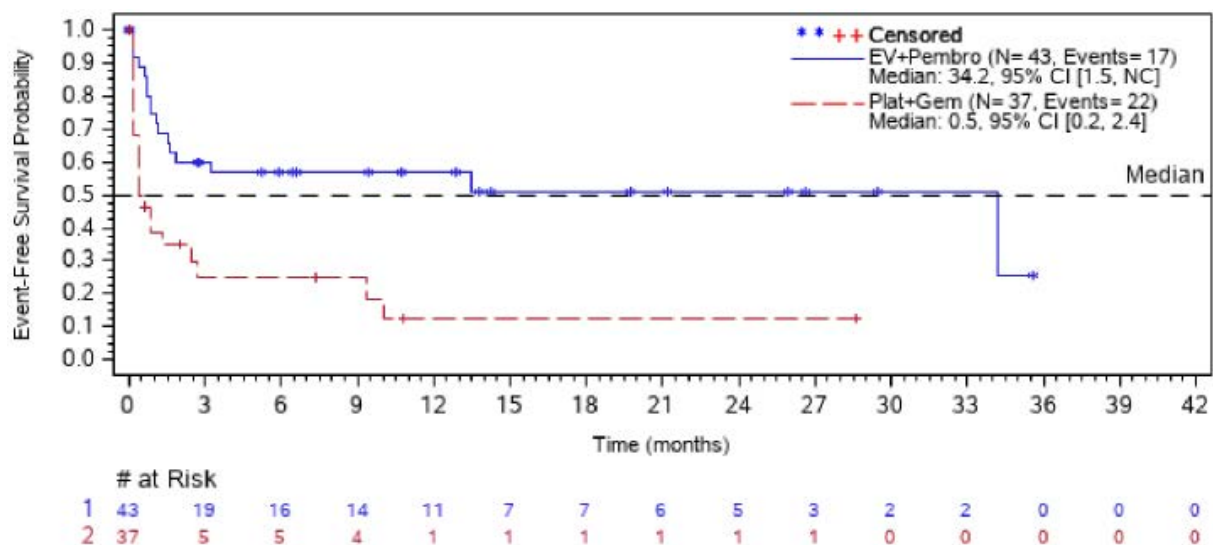


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

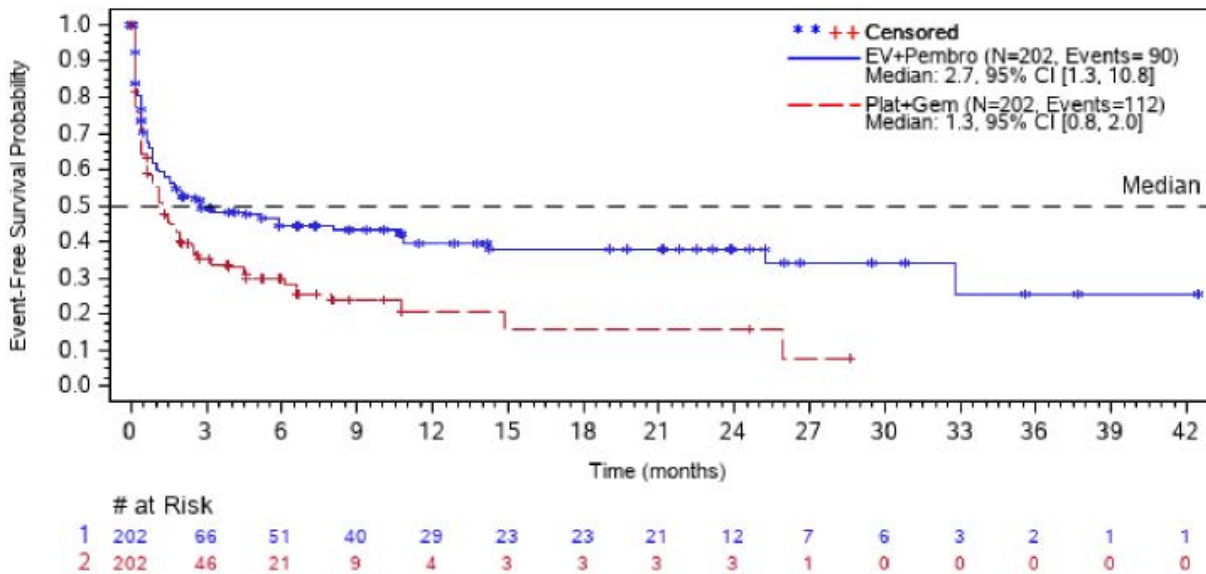


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–9g – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

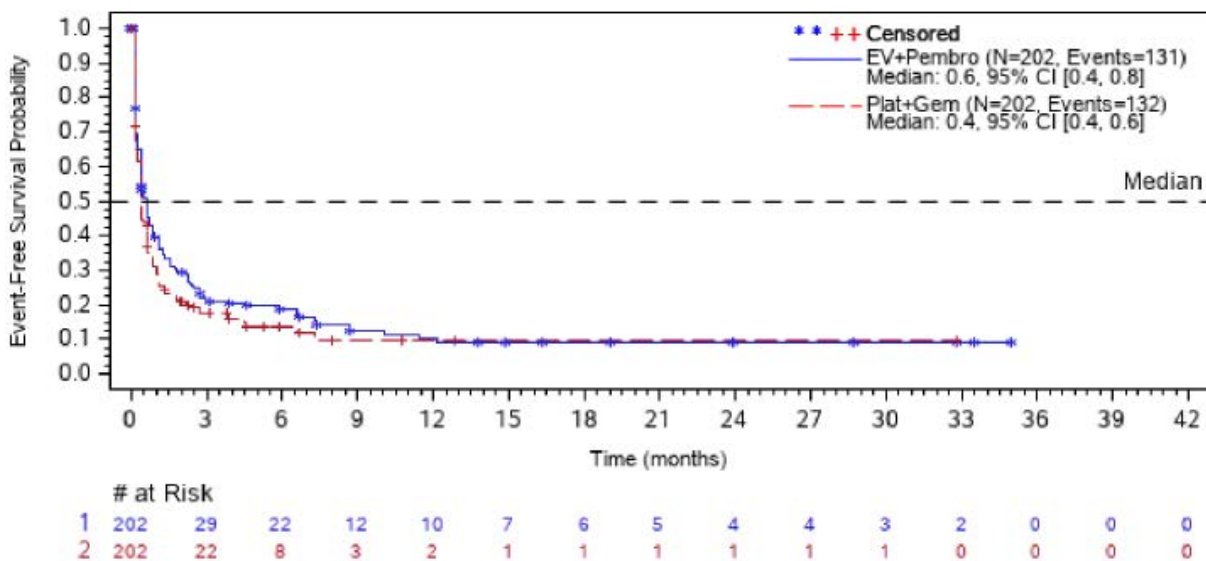


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

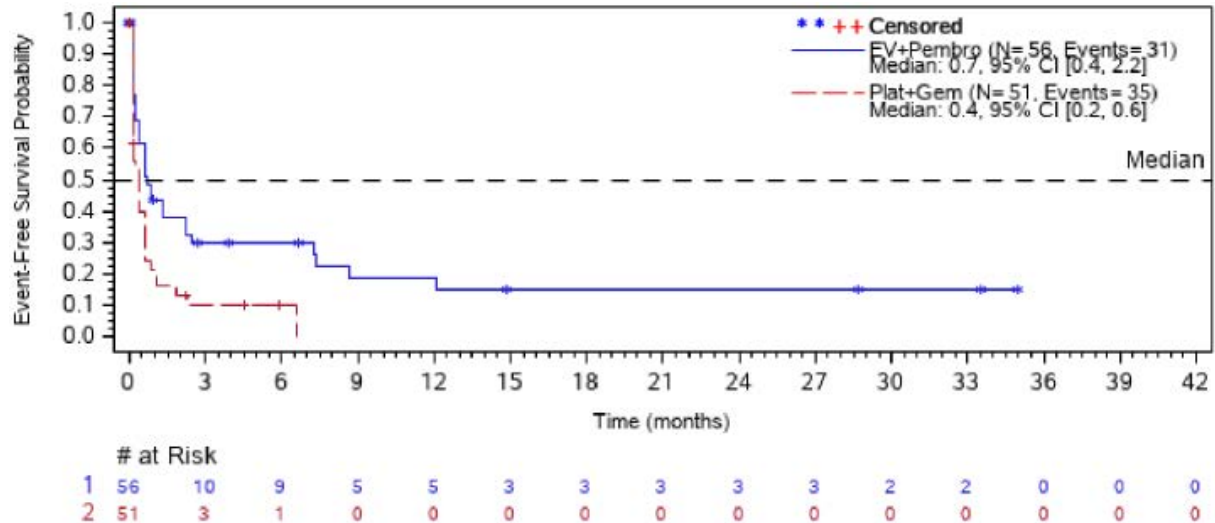


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

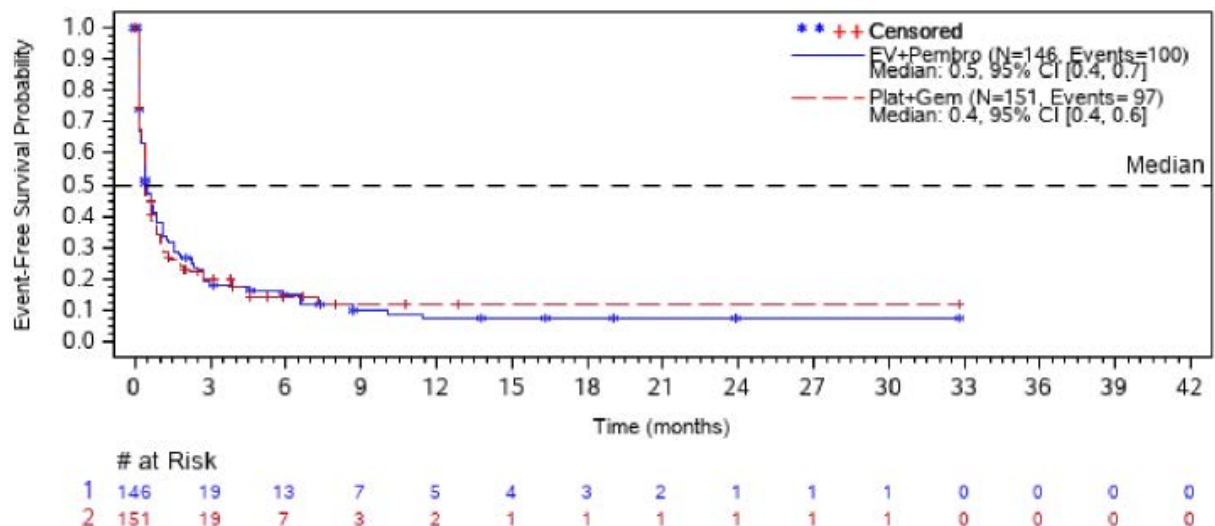


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

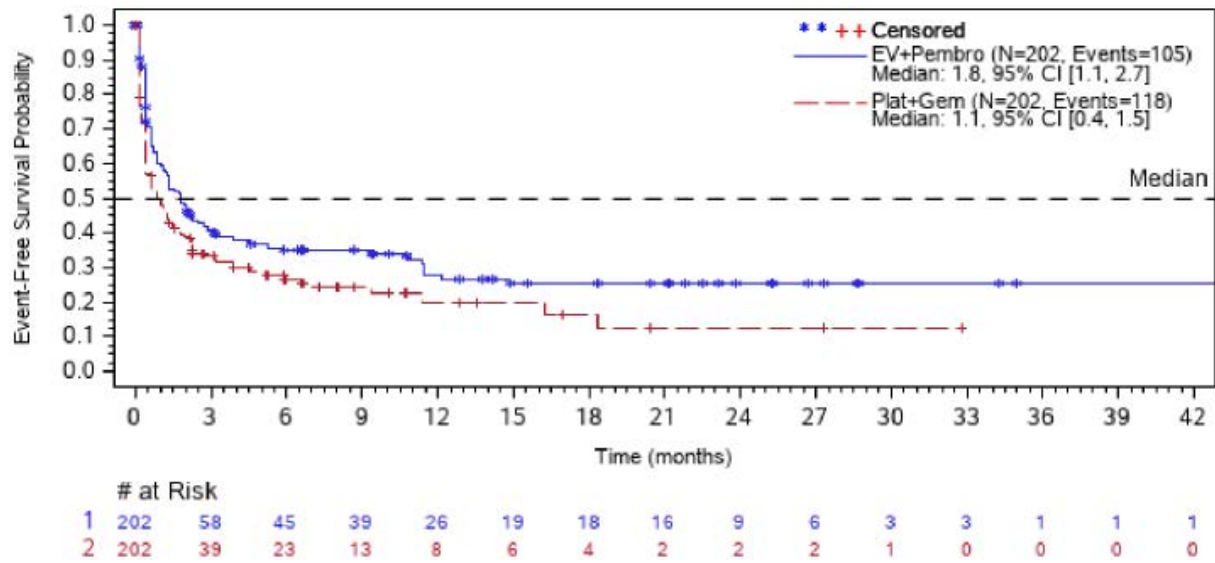


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

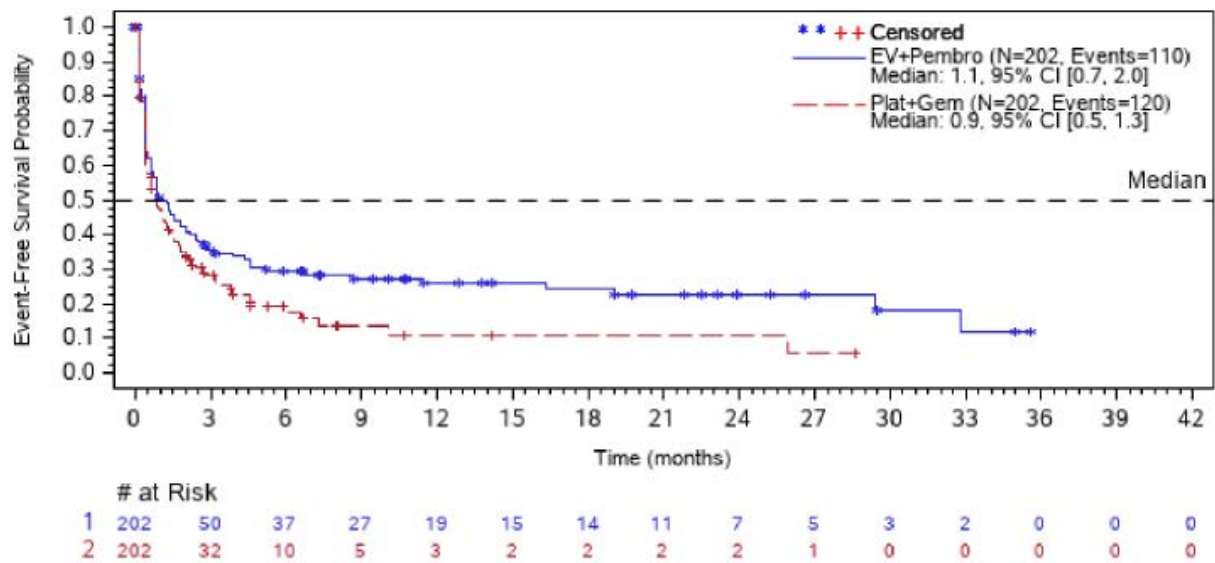


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

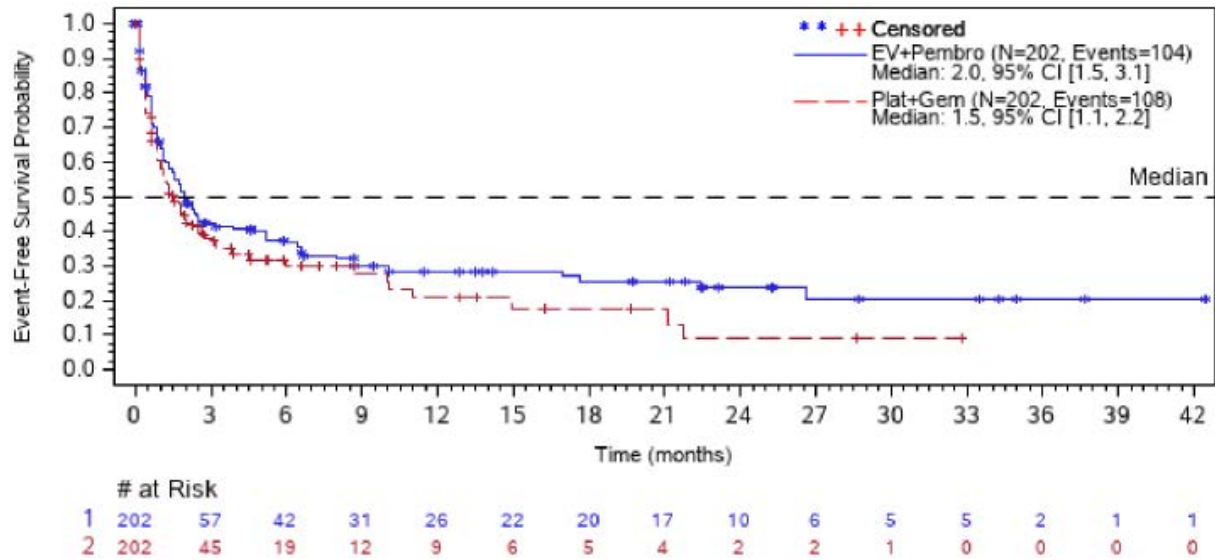


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

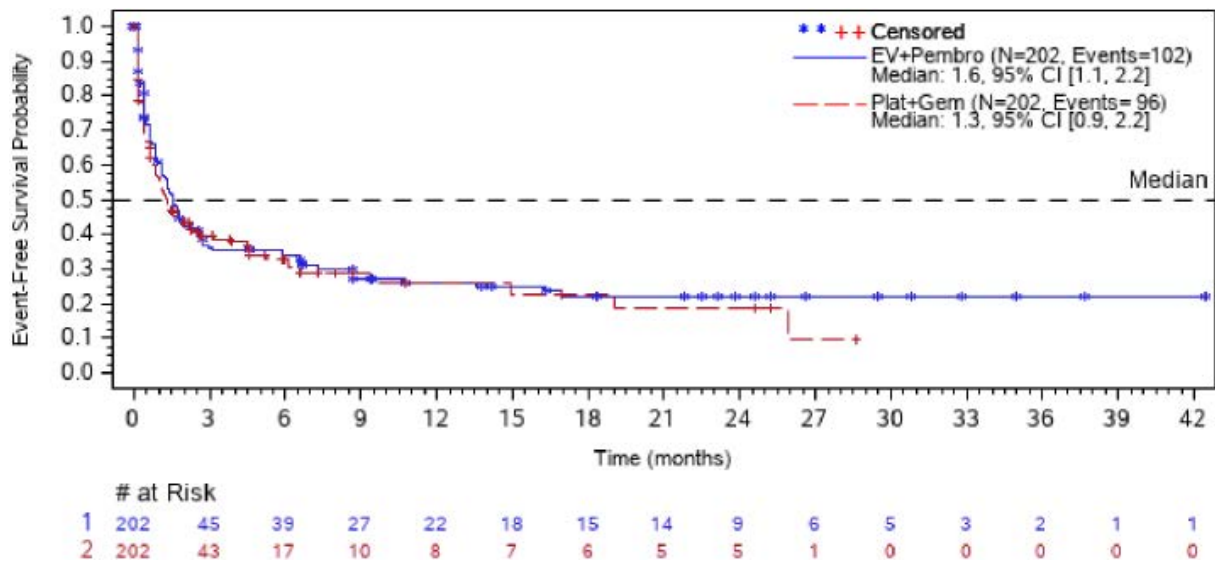


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

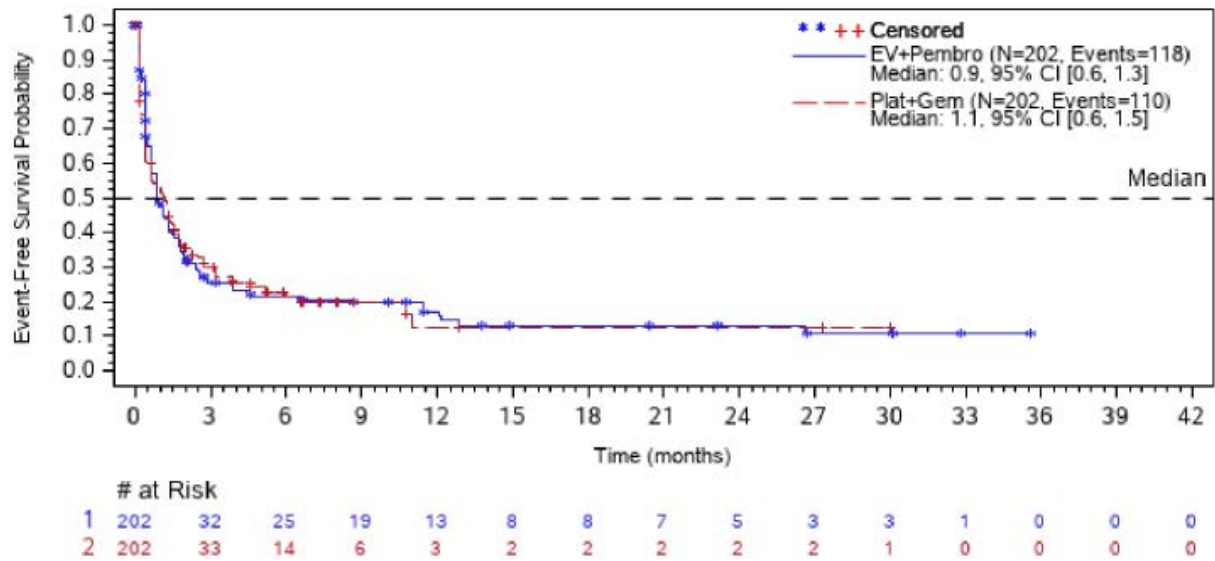


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

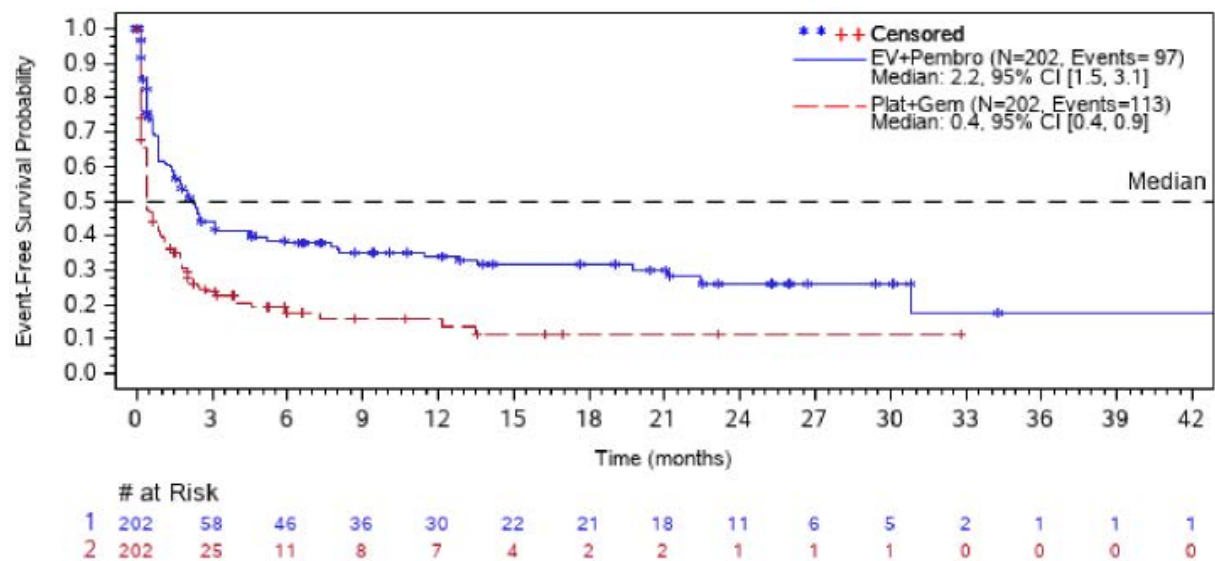


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

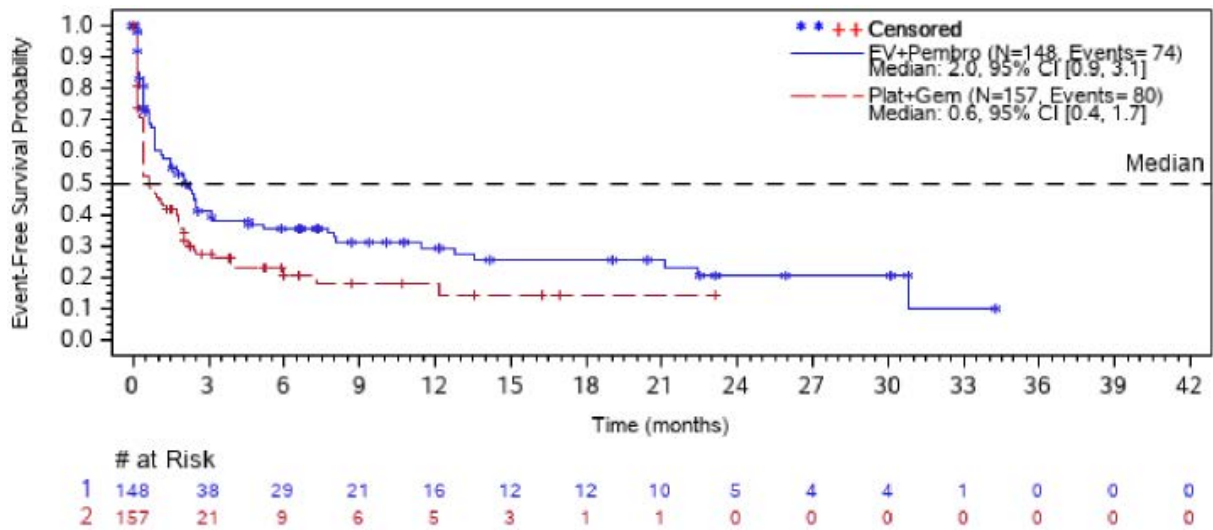


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: viszerale Metastasen

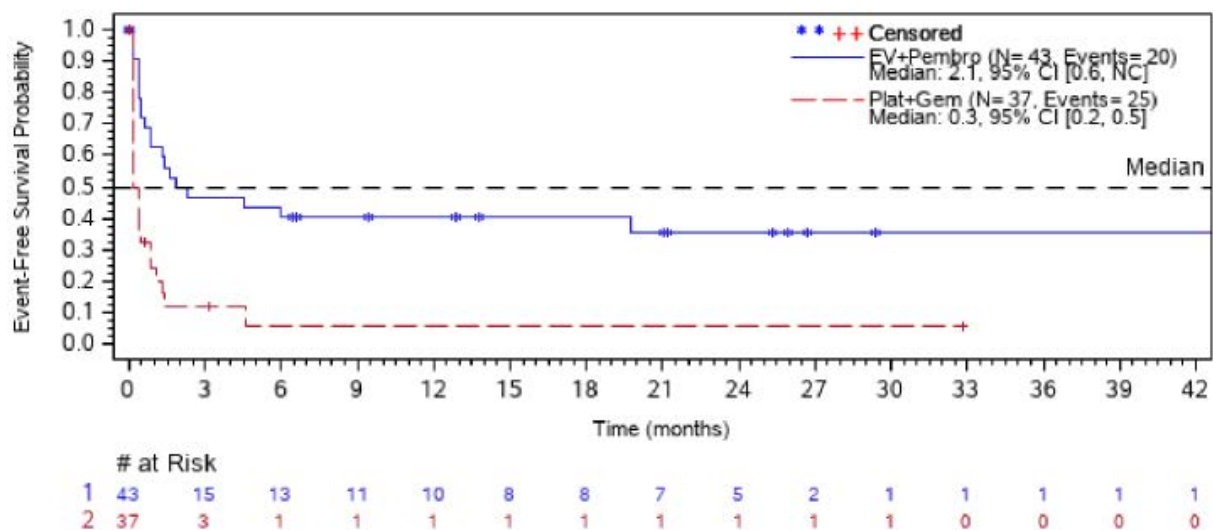


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: ausschließlich Lymphknotenmetastasen

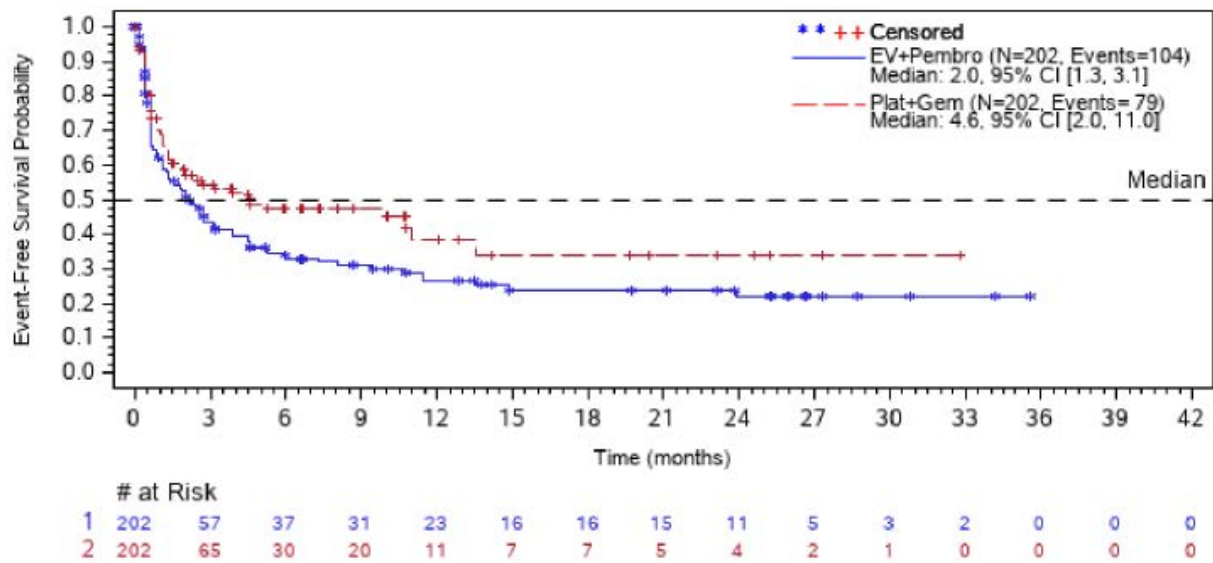


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

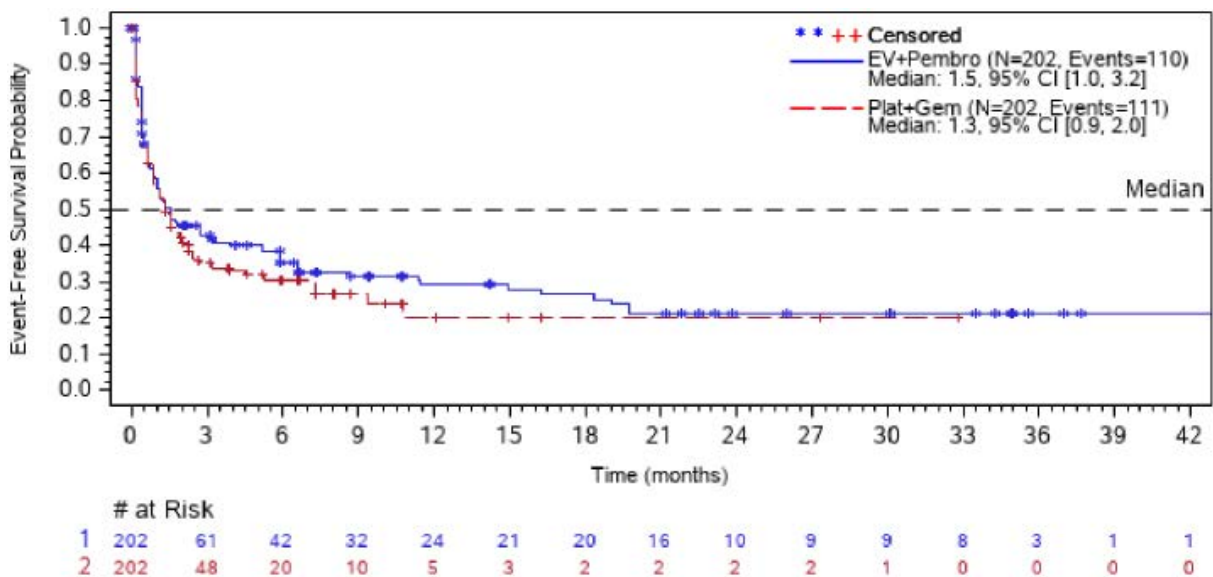


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

B.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

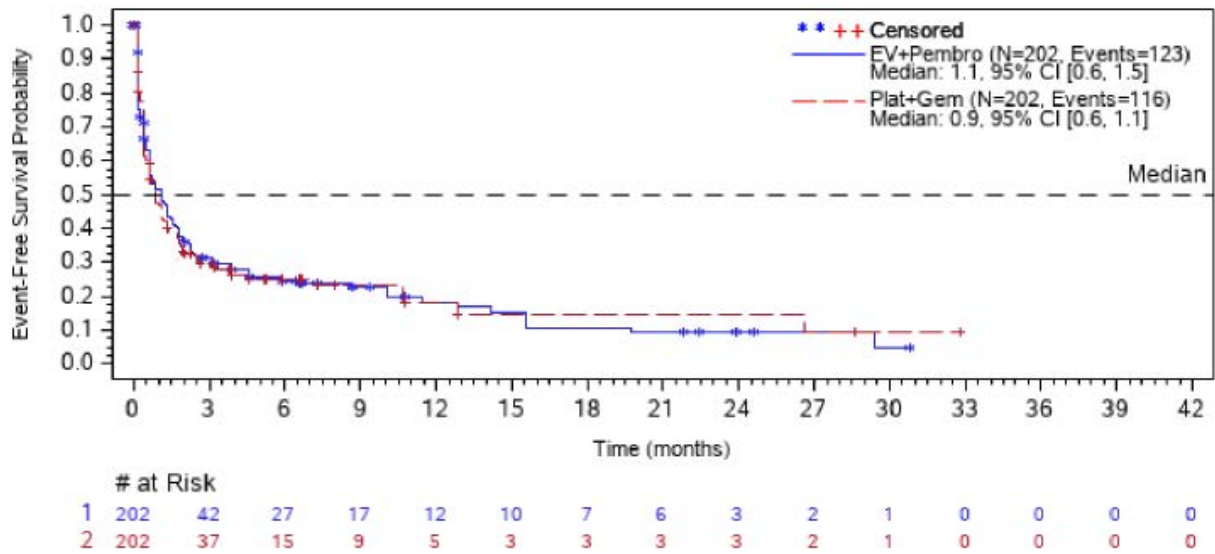


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

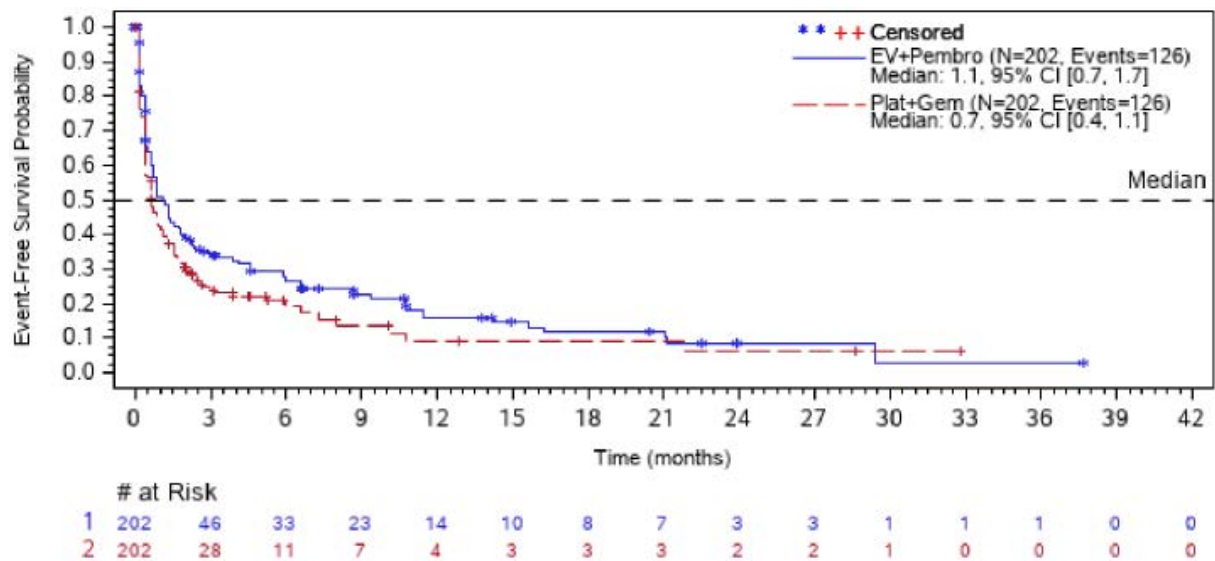


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

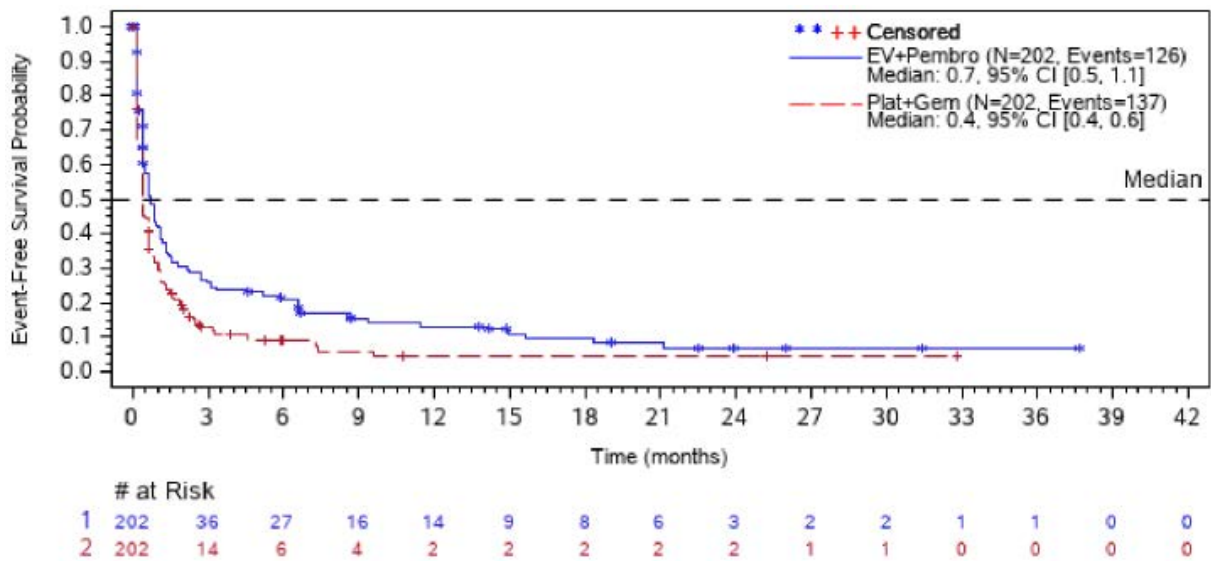


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

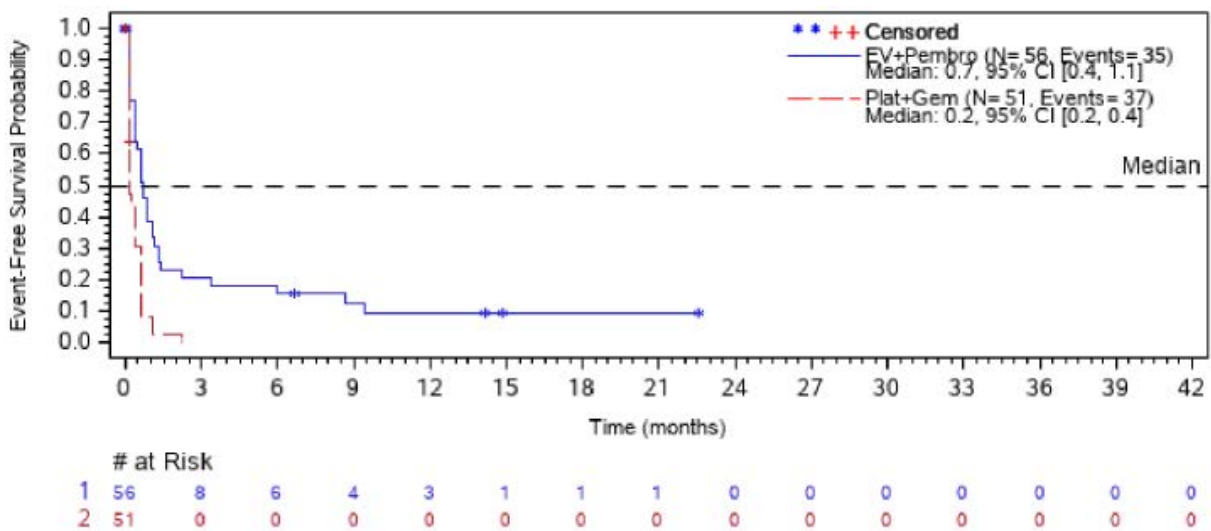


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

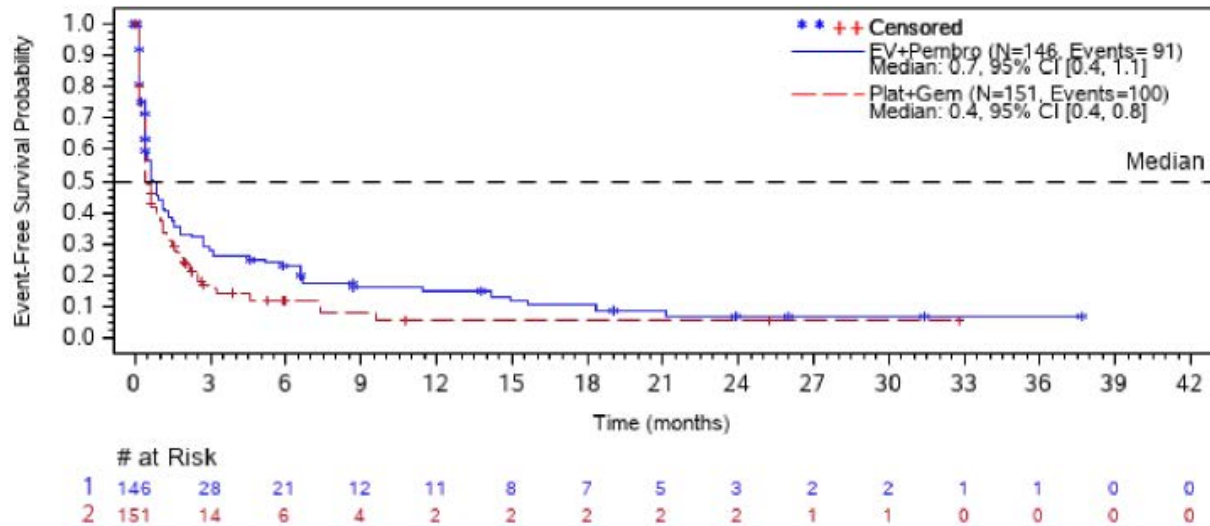


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

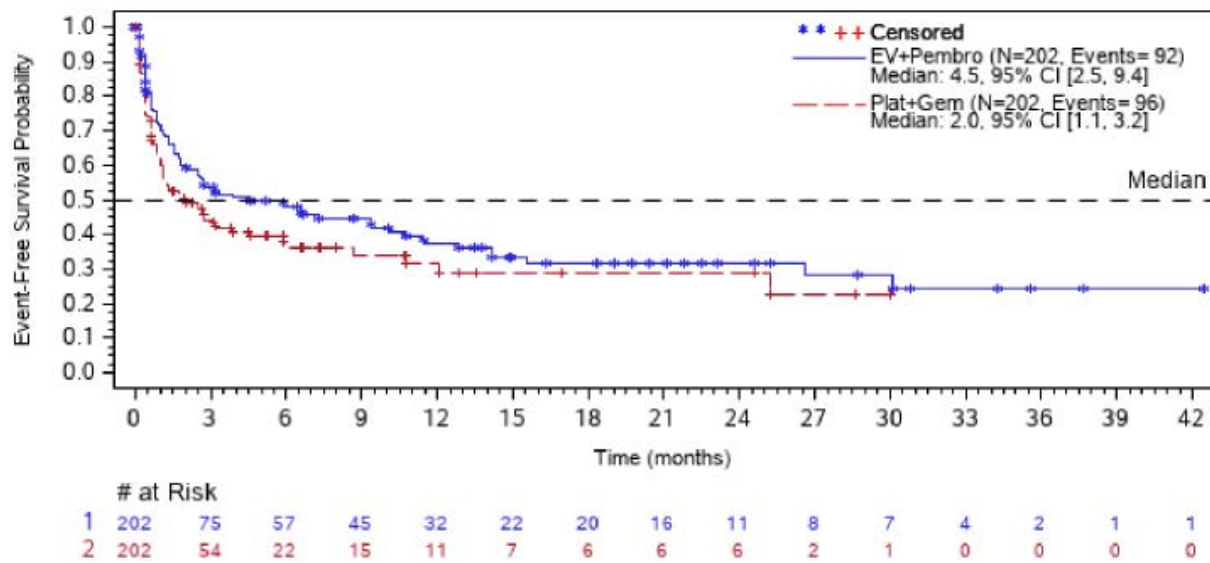


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

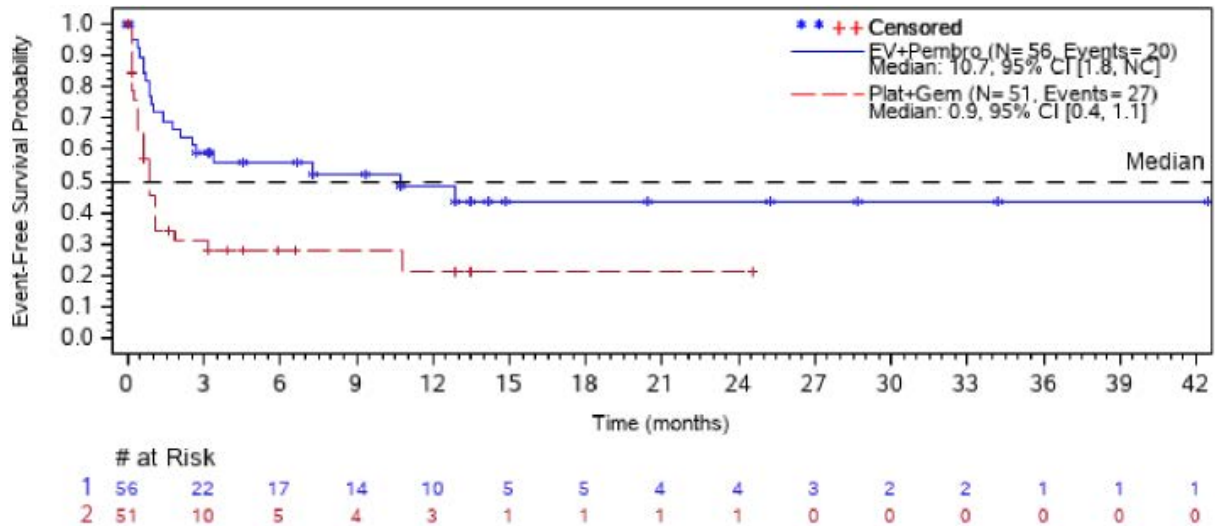


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Frauen

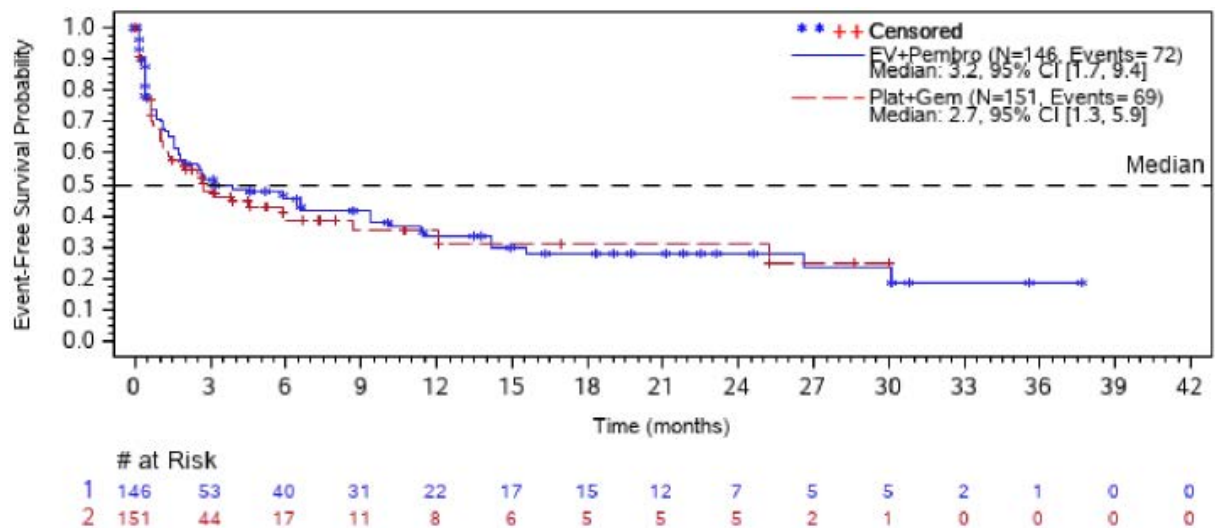


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet), Subgruppe: Männer

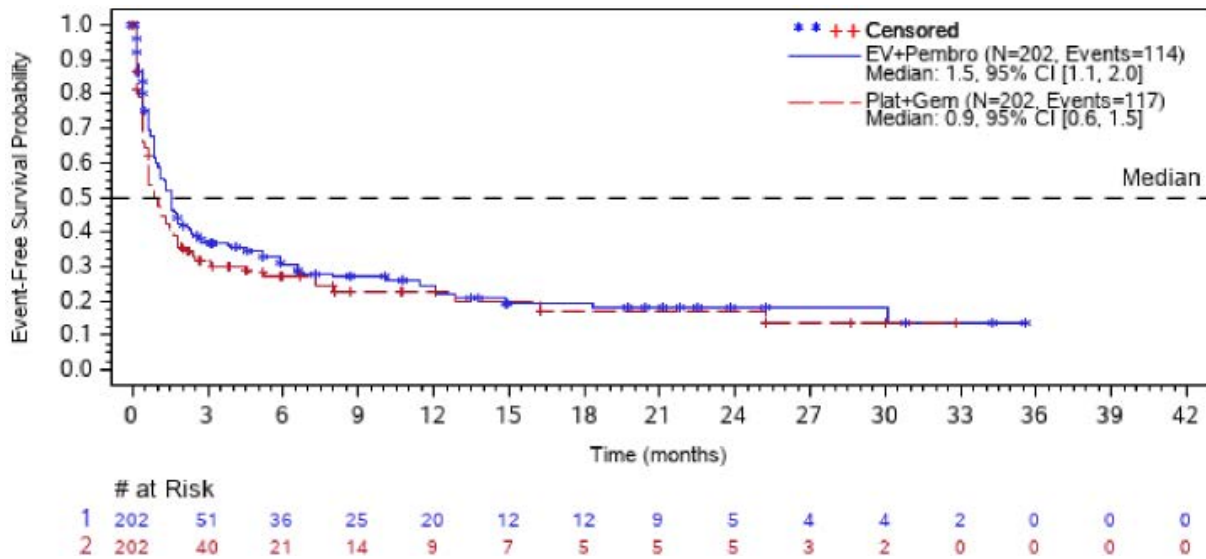


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

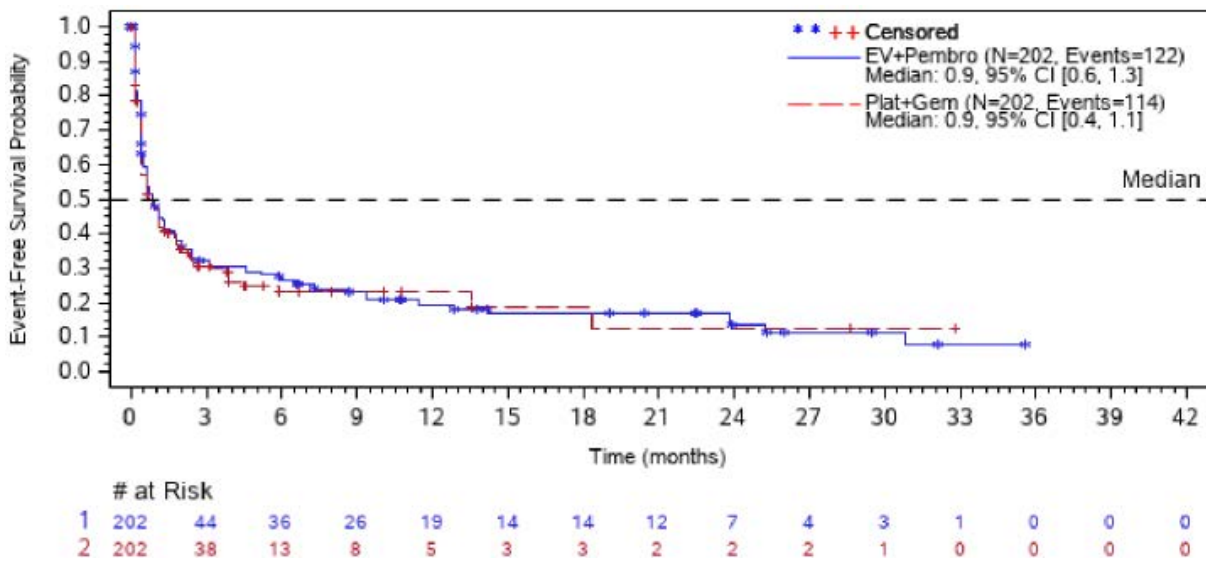


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

B.2.4 Nebenwirkungen

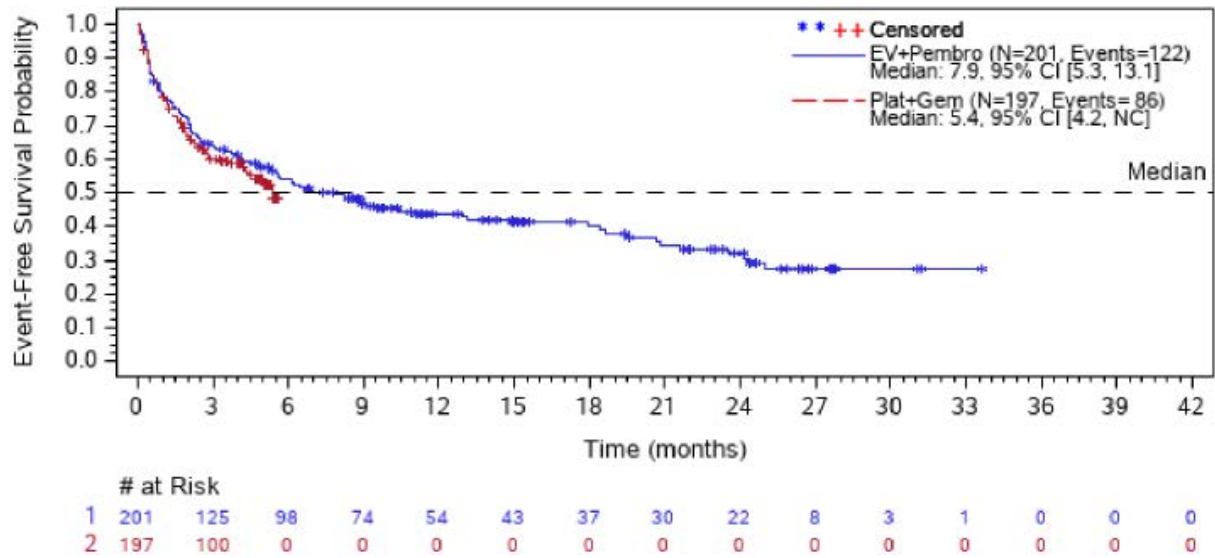


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

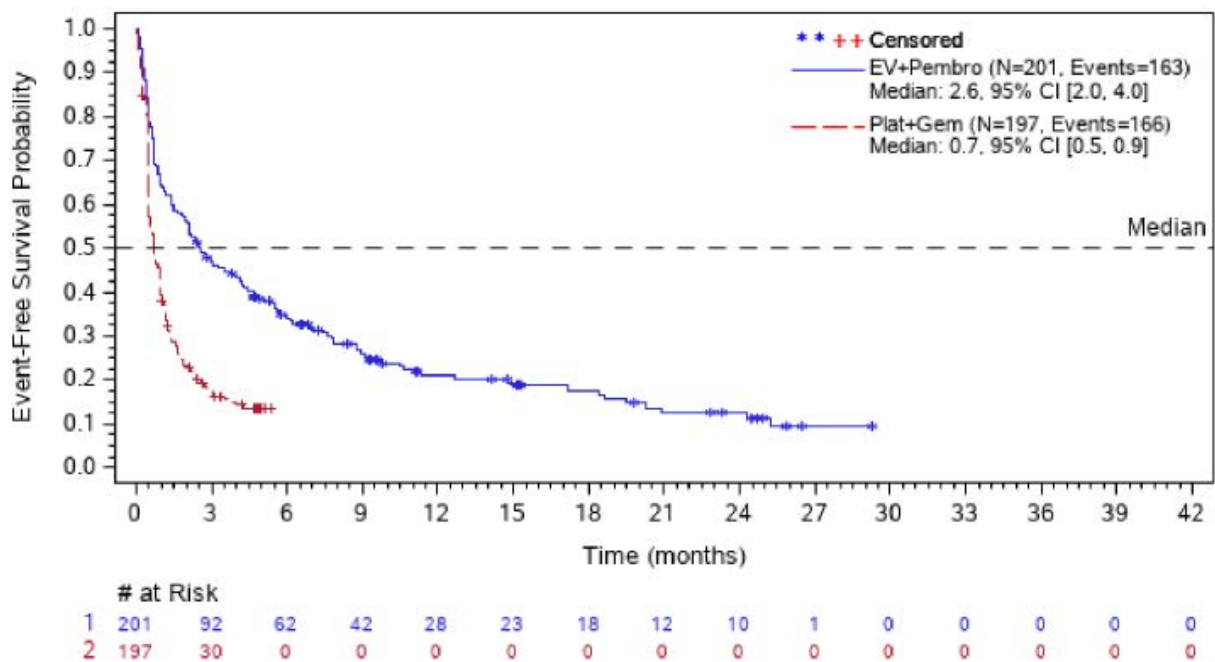


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

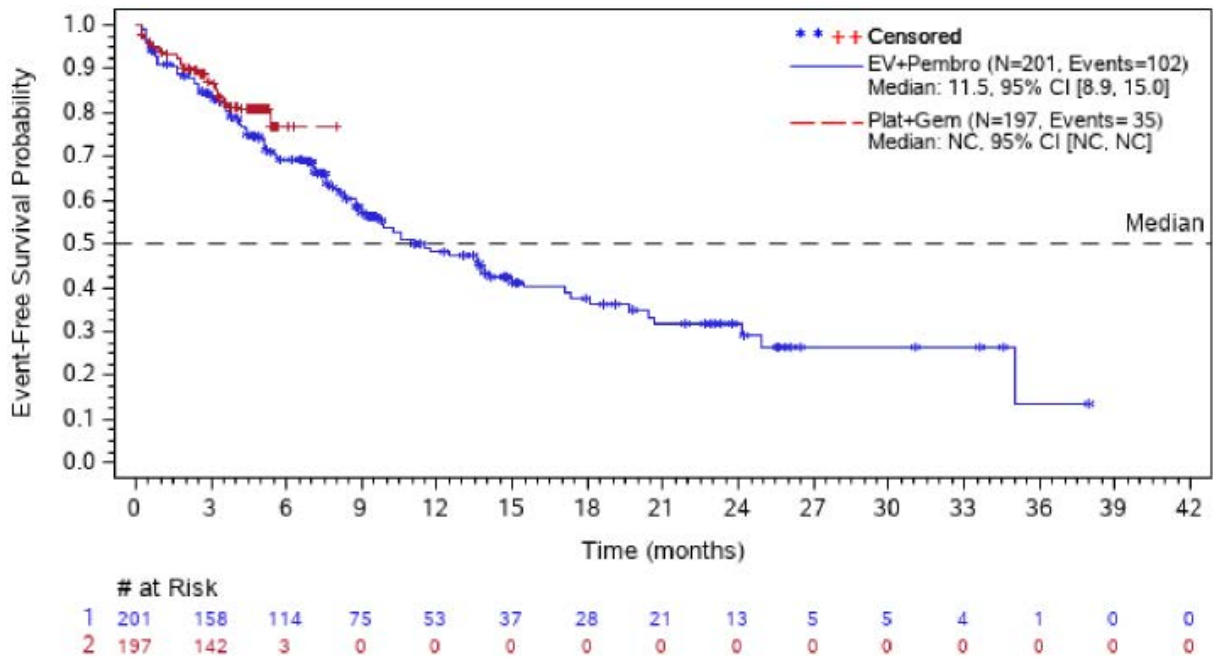


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

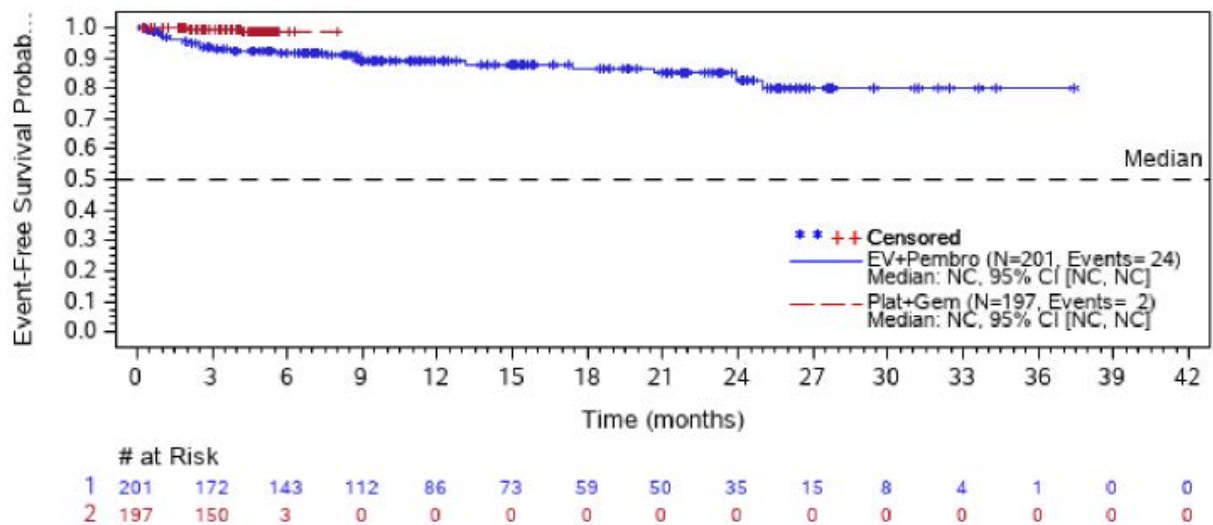


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

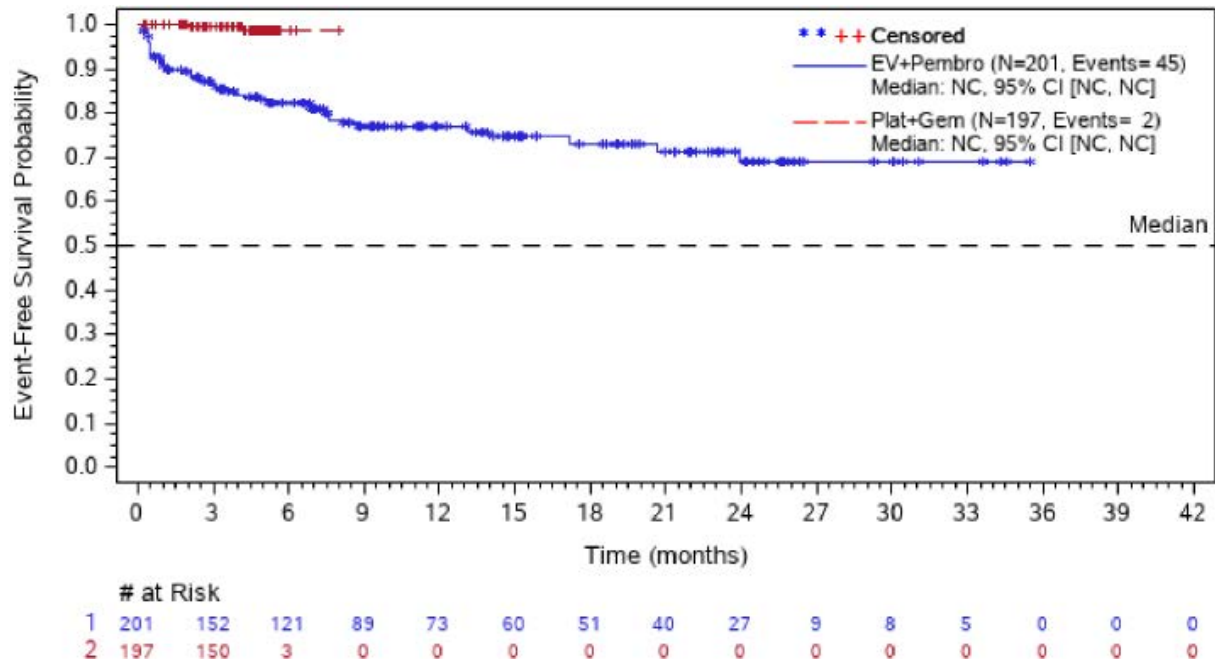


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

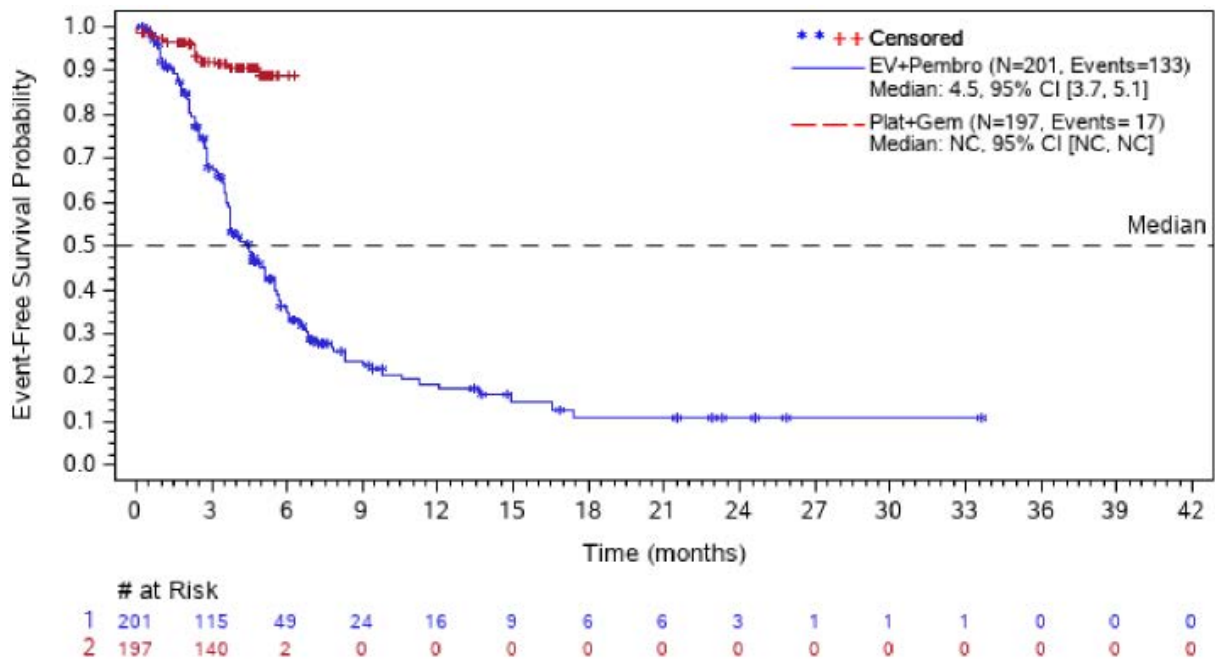


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt periphere Neuropathie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

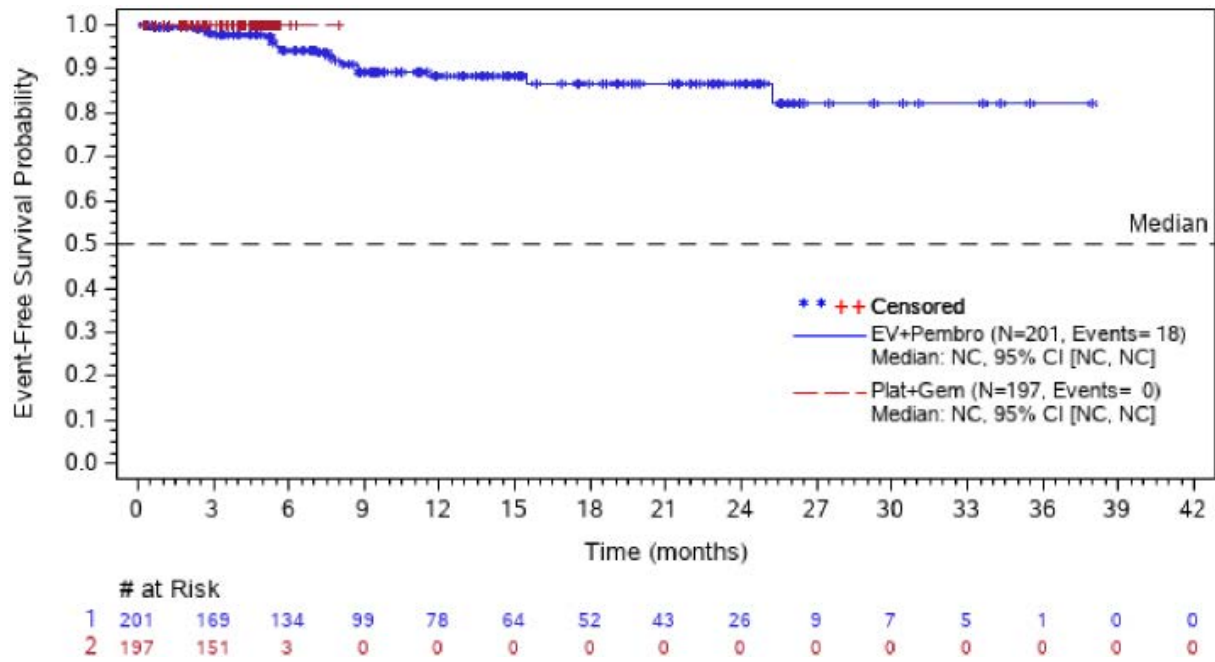


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere periphere Neuropathie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung

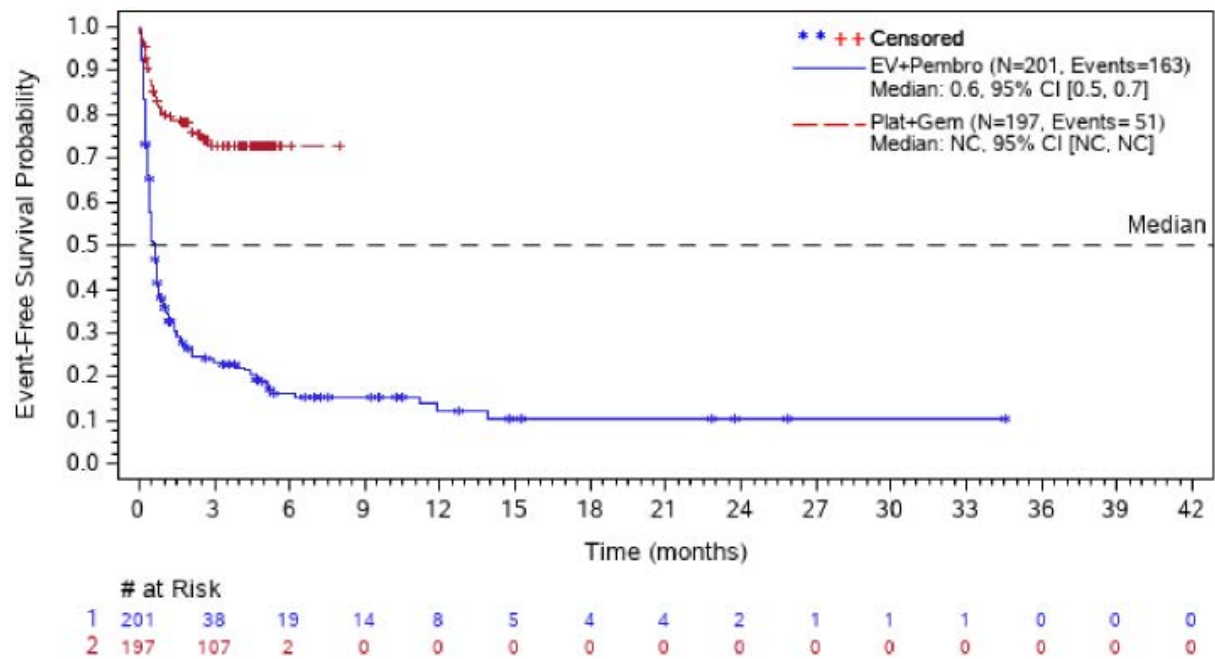


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hautreaktionen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

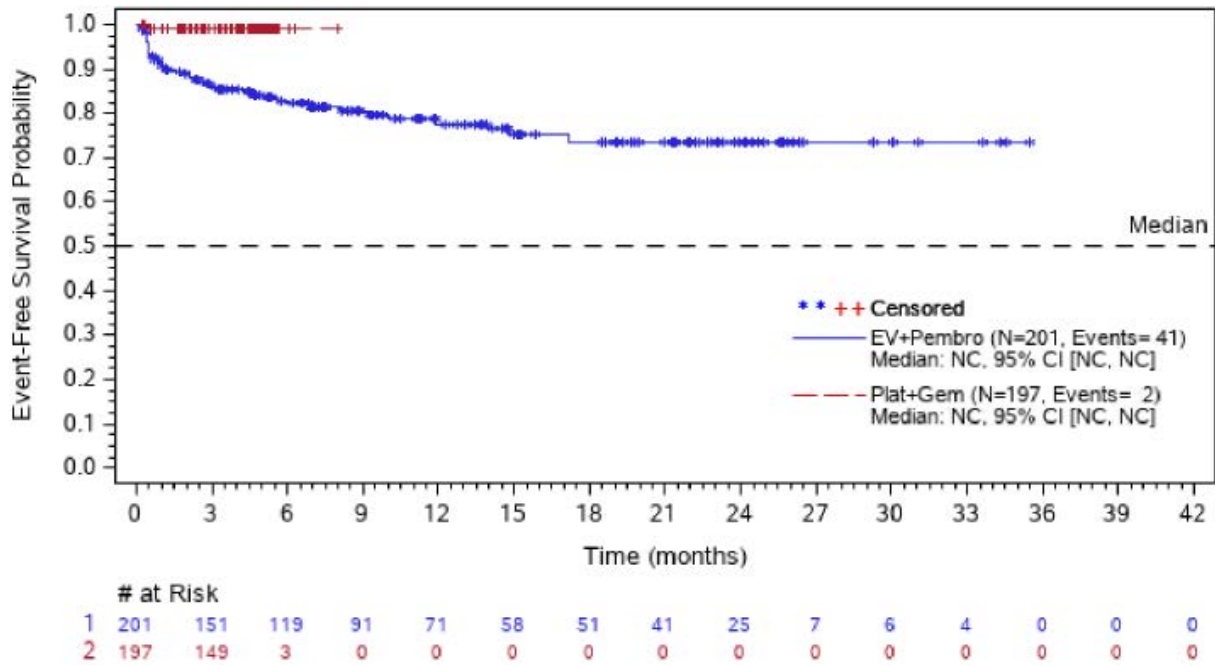


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hautreaktionen (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet) – ergänzende Darstellung

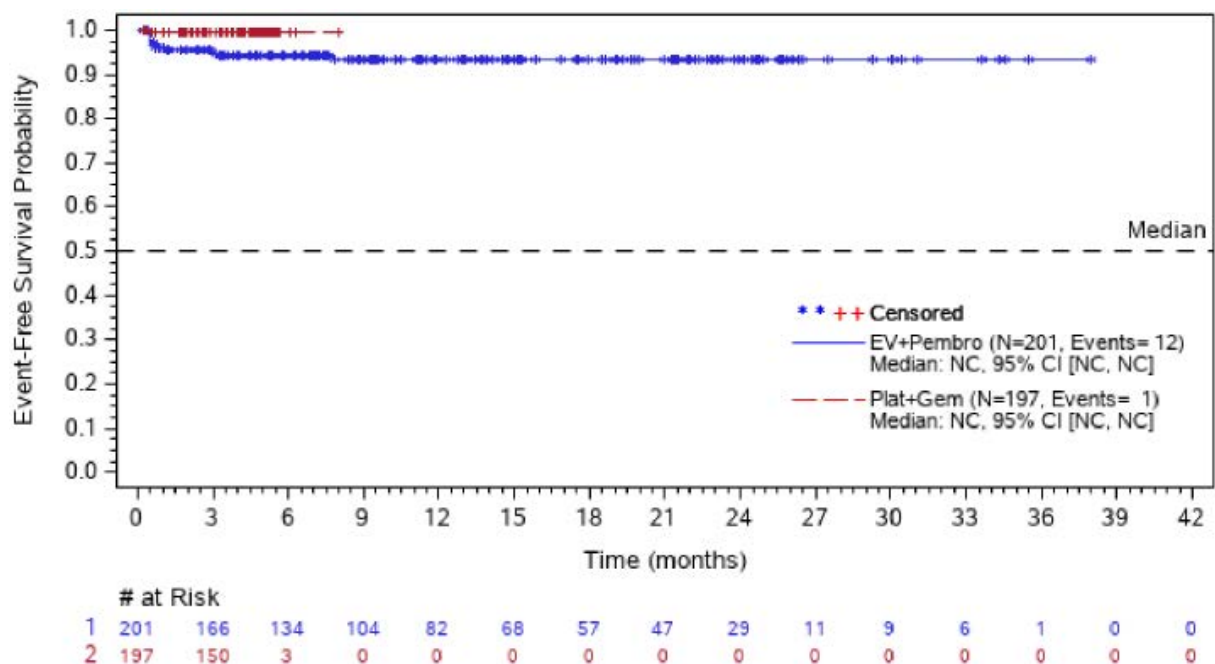


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Hyperglykämie (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

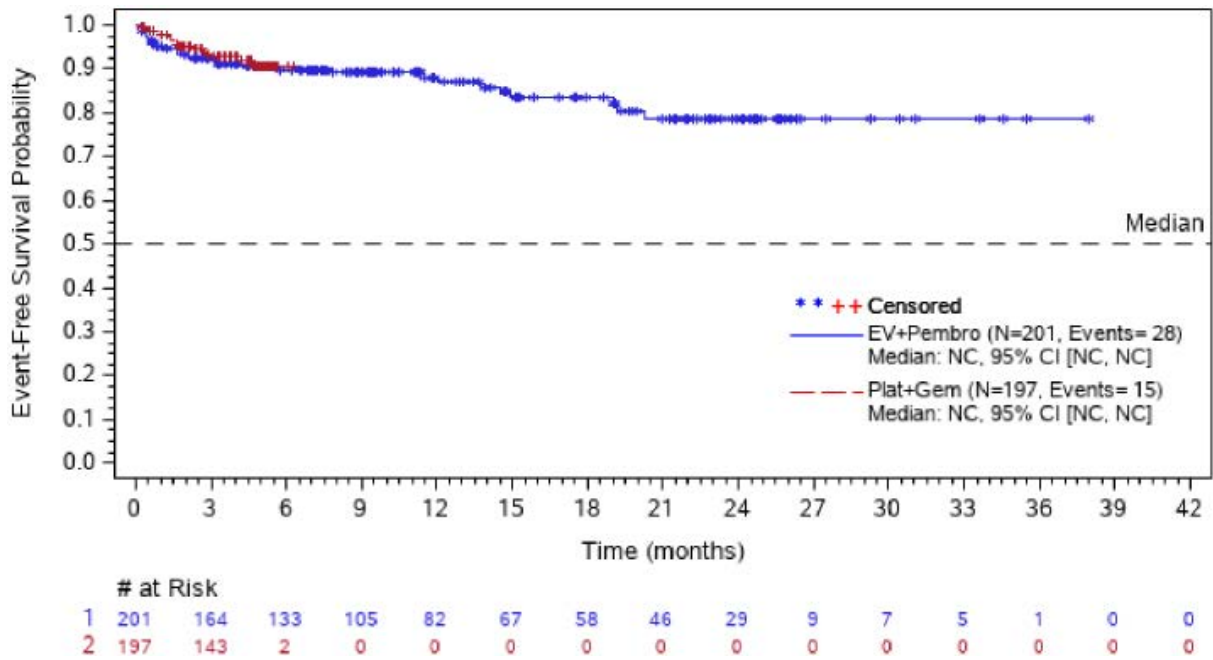


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Nephrotoxizität (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

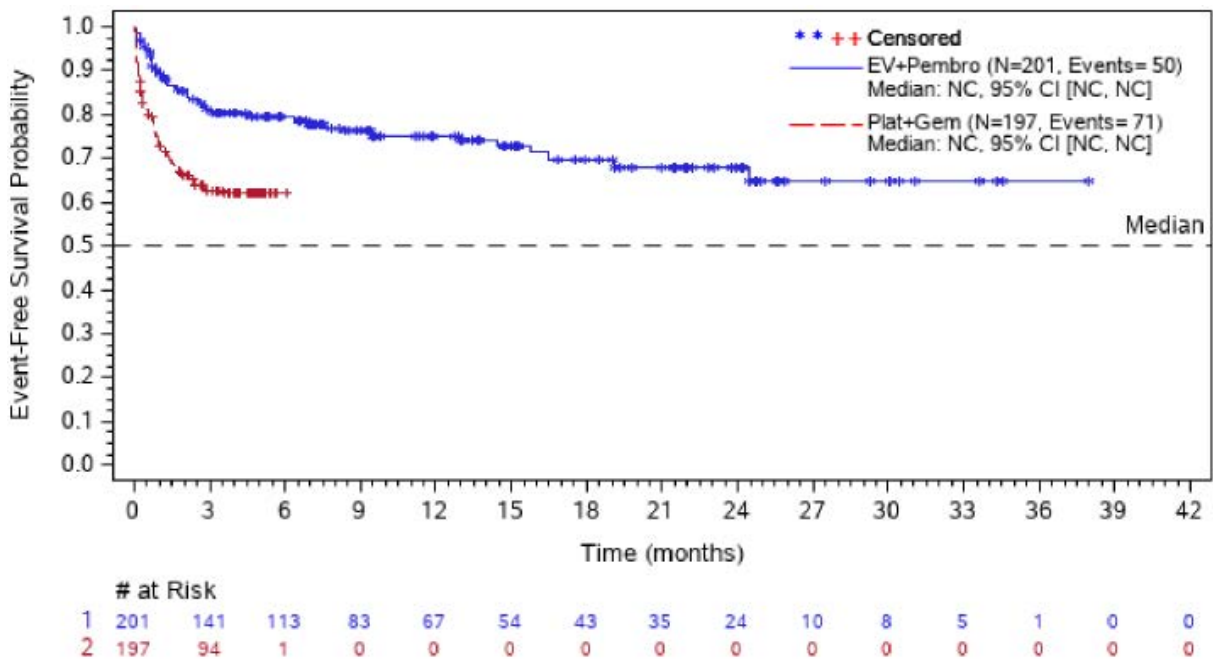


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

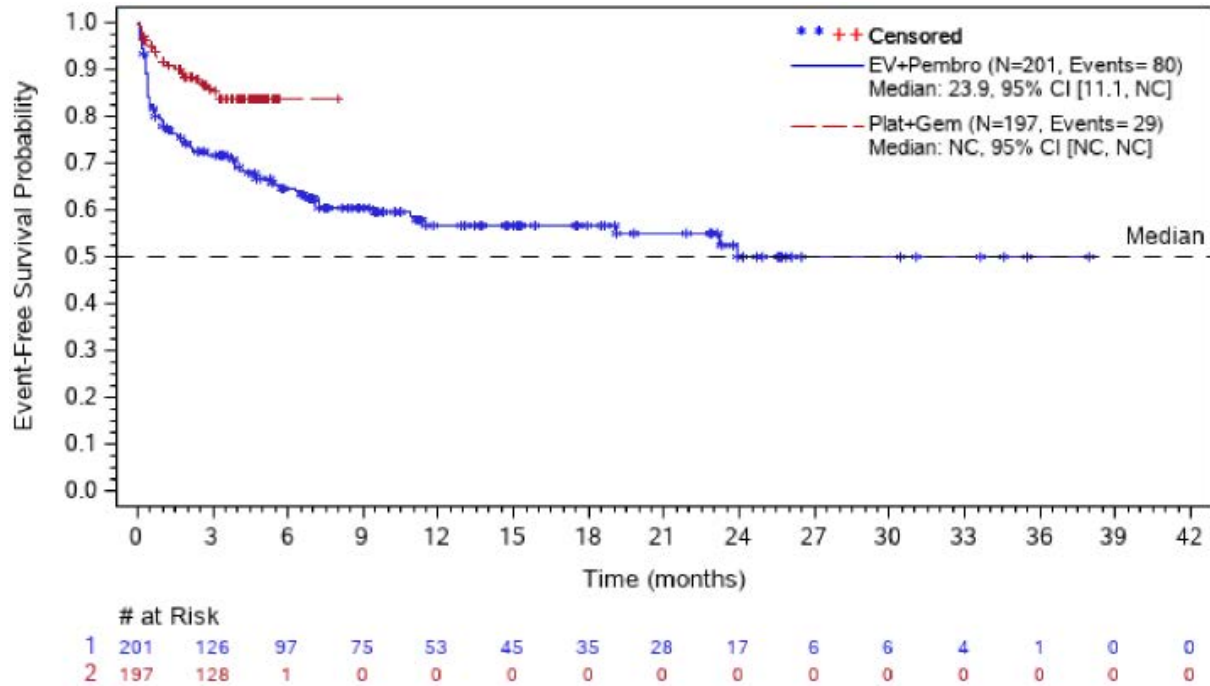


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

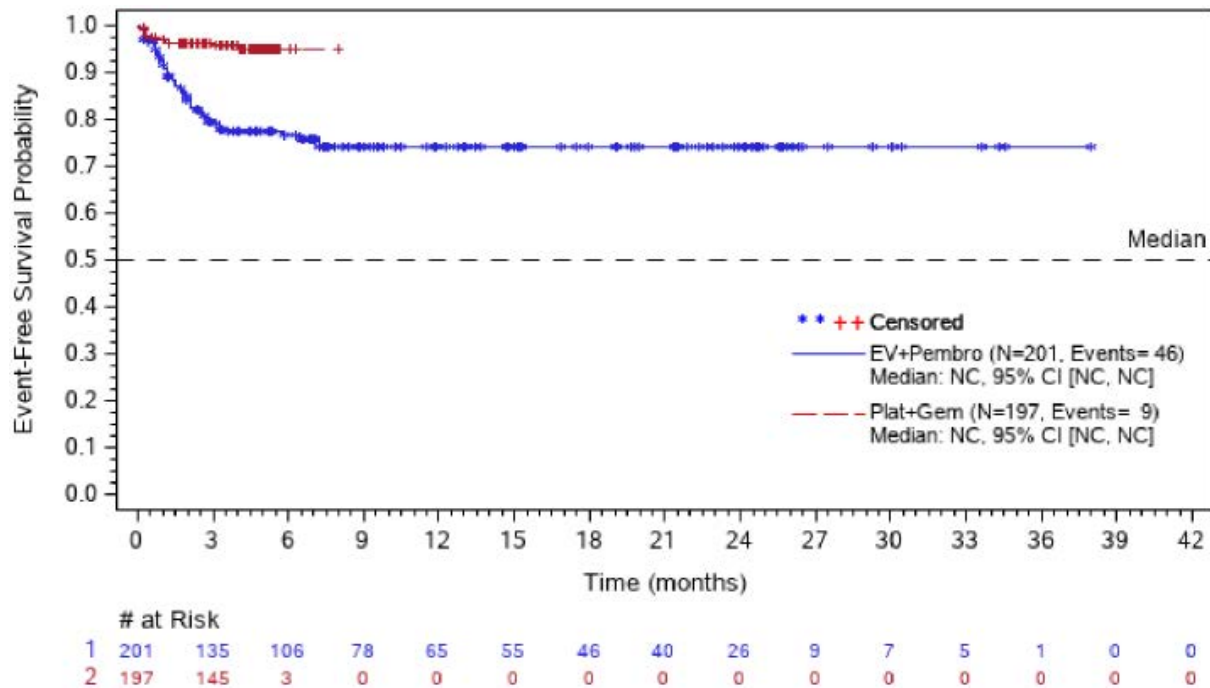


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysgeusie (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

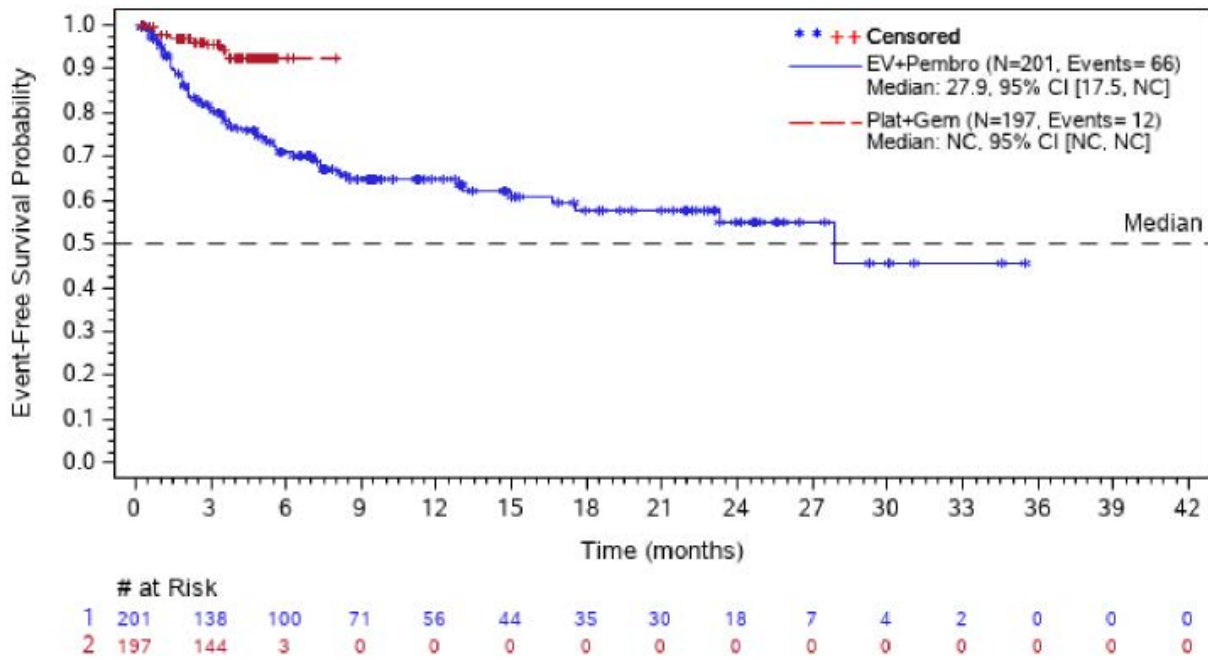


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

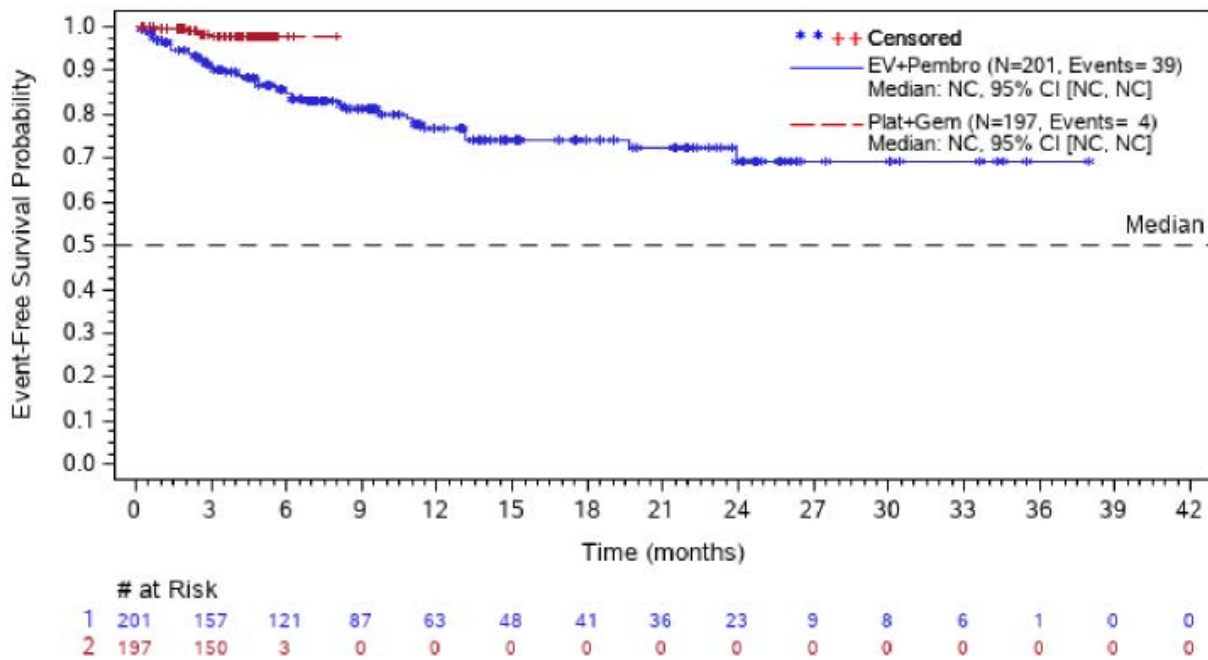


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt endokrine Erkrankung (UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

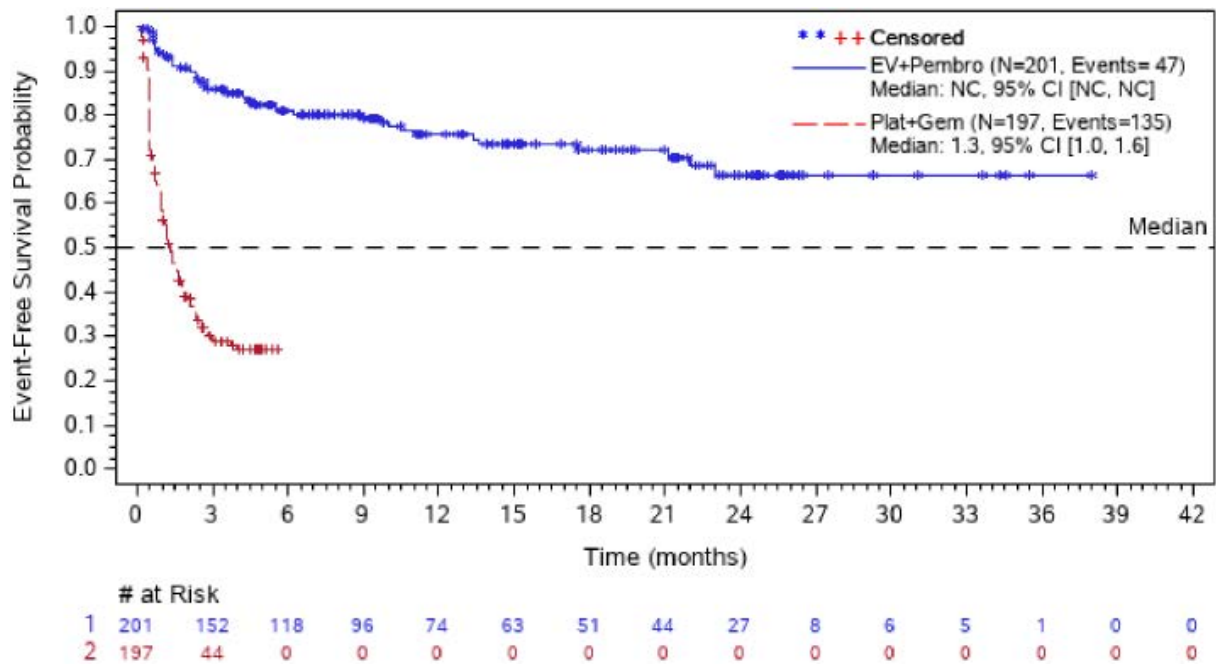


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

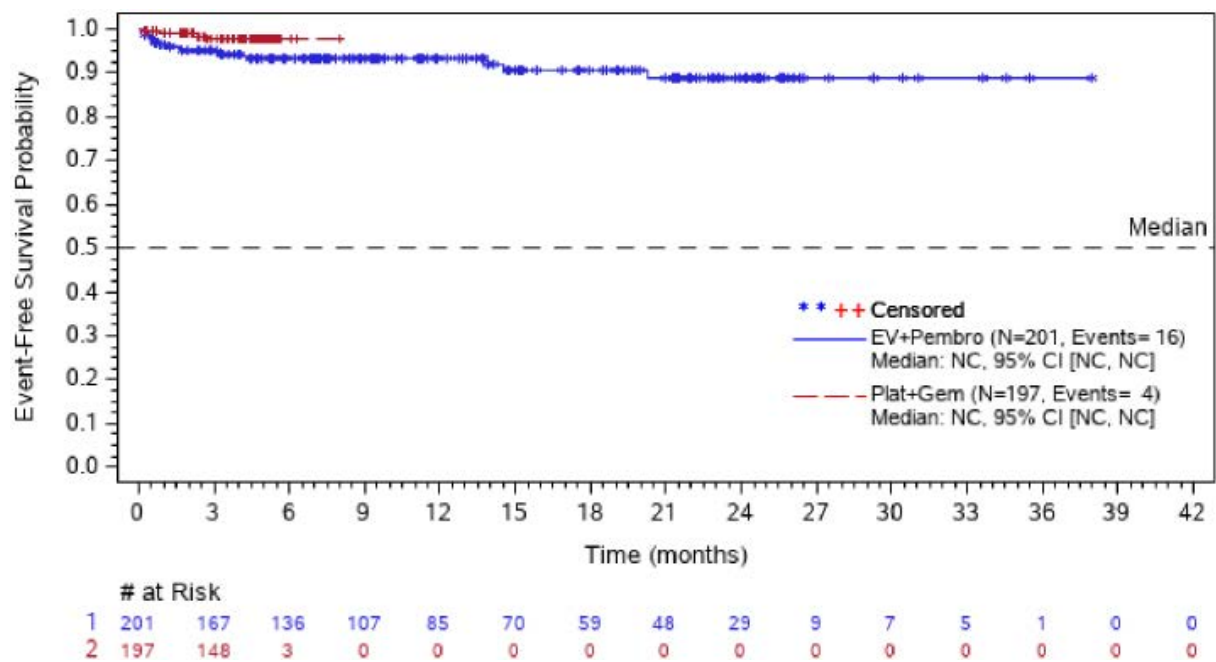


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Nierenschädigung (schwere UEs) der RCT EV-302 / KN-A39, 2. Datenschnitt (08.08.2024), Teilpopulation 2 (Cisplatin ungeeignet)

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (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.

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

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

Studie (Datenschnitt)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate UEs^c	239 (100,0)	234 (99,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	182 (76,2)	184 (78,0)
Übelkeit	63 (26,4)	120 (50,8)
Obstipation	72 (30,1)	76 (32,2)
Diarrhö	91 (38,1)	40 (16,9)
Erbrechen	27 (11,3)	42 (17,8)
Abdominalschmerz	29 (12,1)	21 (8,9)
Stomatitis	28 (11,7)	16 (6,8)
Mundtrockenheit	24 (10,0)	6 (2,5)
Dyspepsie	13 (5,4)	11 (4,7)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	12 (5,0)	11 (4,7)
Schmerzen Oberbauch	12 (5,0)	7 (3,0)
Haemorrhoiden	10 (4,2)	2 (0,8)

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

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	161 (67,4)	167 (70,8)
Fatigue	81 (33,9)	101 (42,8)
Asthenie	45 (18,8)	45 (19,1)
Fieber	44 (18,4)	32 (13,6)
Peripheres Ödem	31 (13,0)	22 (9,3)
Erkrankungen des Nervensystems	186 (77,8)	96 (40,7)
Periphere sensorische Neuropathie	129 (54,0)	34 (14,4)
Dysgeusie	48 (20,1)	28 (11,9)
Schwindelgefühl	24 (10,0)	26 (11,0)
Kopfschmerzen	22 (9,2)	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	11 (4,6)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	204 (85,4)	61 (25,8)
Pruritus	107 (44,8)	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	13 (5,4)	2 (0,8)
Erythematöser Ausschlag	12 (5,0)	2 (0,8)
Dermatitis	13 (5,4)	0 (0)
Blase	10 (4,2)	0 (0)
Ausschlag	10 (4,2)	1 (0,4)

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

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Untersuchungen	142(59,4)	108 (45,8)
Gewichtsverlust	76 (31,8)	23 (9,7)
Alaninaminotransferase erhöht	49 (20,5)	13 (5,5)
Aspartataminotransferase erhöht	48 (20,1)	11 (4,7)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (6,3)	28 (11,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	8 (3,3)	32 (13,6)
Thrombozytenzahl erniedrigt	2 (0,8)	30 (12,7)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	15 (6,3)	8 (3,4)
Lipase erhöht	17 (7,1)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (0,8)	14 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	135 (56,5)	109 (46,2)
Appetit vermindert	75 (31,4)	59 (25,0)
Hyperglykämie	44 (18,4)	6 (2,5)
Hypokaliämie	18 (7,5)	16 (6,8)
Hyponatriämie	14 (5,9)	19 (8,1)
Hypomagnesiämie	9 (3,8)	20 (8,5)
Hypophosphatämie	10 (4,2)	7 (3,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	70 (29,3)	170 (72,0)
Anämie	42 (17,6)	132 (55,9)
Neutropenie	22 (9,2)	86 (36,4)
Thrombozytopenie	11 (4,6)	57 (24,2)
Leukopenie	9 (3,8)	26 (11,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150 (62,8)	85 (36,0)
Harnwegsinfektion	43 (18,0)	44 (18,6)
COVID-19	45 (18,8)	12 (5,1)
Konjunktivitis	21 (8,8)	0 (0)
Pneumonie	12 (5,0)	4 (1,7)
Infektion der oberen Atemwege	12 (5,0)	1 (0,4)
Zellulitis	10 (4,2)	1 (0,4)

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

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	103 (43,1)	83 (35,2)
Dyspnoe	30 (12,6)	24 (10,2)
Husten	27 (11,3)	13 (5,5)
Schluckauf	7 (2,9)	22 (9,3)
Epistaxis	6 (2,5)	19 (8,1)
Pulmonale Embolie	10 (4,2)	15 (6,4)
Pneumonitis	17 (7,1)	1 (0,4)
Dysphonie	13 (5,4)	4 (1,7)
Nasenkongestion	10 (4,2)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	115 (48,1)	68 (28,8)
Rückenschmerzen	38 (15,9)	21 (8,9)
Arthralgie	40 (16,7)	11 (4,7)
Schmerzen in den Extremitäten	24 (10,0)	15 (6,4)
Myalgie	17 (7,1)	7 (3,0)
Muskelschwäche	15 (6,3)	4 (1,7)
Muskelspasmen	10 (4,2)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	77 (32,2)	76 (32,2)
Hämaturie	33 (13,8)	20 (8,5)
Akute Nierenschädigung	12 (5,0)	25 (10,6)
Dysurie	13 (5,4)	8 (3,4)
Pollakisurie	10 (4,2)	6 (2,5)
Augenerkrankungen	93 (38,9)	14 (5,9)
Trockenes Auge	29 (12,1)	3 (1,3)
Tränensekretion verstärkt	26 (10,9)	1 (0,4)
Verschwommenes Sehen	16 (6,7)	4 (1,7)
Katarakt	18 (7,5)	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen	42 (17,6)	46 (19,5)
Hypertonie	16 (6,7)	17 (7,2)
Psychiatrische Erkrankungen	42 (17,6)	24 (10,2)
Schlaflosigkeit	24 (10,0)	14 (5,9)
Angst	11 (4,6)	3 (1,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (7,1)	33 (14,0)
Tinnitus	5 (2,1)	27 (11,4)

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

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44 (18,4)	16 (6,8)
Sturz	13 (5,4)	3 (1,3)
Herzerkrankungen	23 (9,6)	20 (8,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	35 (14,6)	8 (3,4)
Hypertransaminasämie	11 (4,6)	5 (2,1)
Endokrine Erkrankung	40 (16,7)	2 (0,8)
Hypothyreose	26 (10,9)	1 (0,4)
Hyperthyreose	10 (4,2)	1 (0,4)
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	20 (8,4)	6 (2,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (6,7)	7 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU 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 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate SUEs^c	112 (46,9)	83 (35,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (11,3)	39 (16,5)
Harnwegsinfektion	4 (1,7)	17 (7,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (7,9)	17 (7,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (11,7)	6 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (10,9)	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)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (4,2)	8 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (6,3)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (4,6)	3 (1,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU übernommen c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Cisplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin geeignet)

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	168 (70,3)	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	31 (13,0)	39 (16,5)
Harnwegsinfektion	8 (3,3)	19 (8,1)
Untersuchungen	35 (14,6)	34 (14,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (2,1)	21 (8,9)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	12 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	42 (17,6)	25 (10,6)
Hyperglykämie	19 (7,9)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (13,8)	17 (7,2)
Diarrhö	11 (4,6)	2 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (16,7)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	16 (6,7)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (7,1)	24 (10,2)
Fatigue	8 (3,3)	12 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (10,9)	13 (5,5)
Pulmonale Embolie	7 (2,9)	10 (4,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (7,1)	16 (6,8)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (10,5)	5 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (4,6)	8 (3,4)
Gefäßerkrankungen	10 (4,2)	8 (3,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (4,6)	1 (0,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU übernommen</p> <p>c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	110 (46,0)	58 (24,6)
Erkrankungen des Nervensystems	57 (23,8)	1 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	38 (15,9)	1 (0,4)
Parästhesie	4 (1,7)	0 (0)
Periphere motorische Neuropathie	5 (2,1)	0 (0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	4 (1,7)	0 (0)
Neurotoxizität	2 (0,8)	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	19 (7,9)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	5 (2,1)	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	14 (5,9)	0 (0)
Pneumonitis	6 (2,5)	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 (3,0)
Neutropenie	0 (0)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (3,3)	4 (1,7)
Diarrhö	4 (1,7)	1 (0,4)
Übelkeit	0 (0)	3 (1,3)
Colitis	2 (0,8)	0 (0)

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

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 239	Cisplatin + Gemcitabin N = 236
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,3)
Fatigue	1 (0,4)	5 (2,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (3,3)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (1,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	3 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,8)	2 (0,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	3 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,3)	0 (0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU 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

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

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

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate UEs^c	200 (99,5)	193 (98,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	156 (77,6)	129 (65,5)
Obstipation	50 (24,9)	71 (36,0)
Übelkeit	59 (29,4)	58 (29,4)
Diarrhö	80 (39,8)	29 (14,7)
Erbrechen	30 (14,9)	27 (13,7)
Abdominalschmerz	24 (11,9)	6 (3,0)
Stomatitis	13 (6,5)	11 (5,6)
Dyspepsie	13 (6,5)	7 (3,6)
Mundtrockenheit	18 (9,0)	1 (0,5)
Abdominale Distension	11 (5,5)	2 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	142 (70,6)	136 (69,0)
Fatigue	78 (38,8)	69 (35,0)
Asthenie	37 (18,4)	43 (21,8)
Fieber	37 (18,4)	35 (17,8)
Peripheres Ödem	34 (16,9)	26 (13,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	93 (46,3)	170 (86,3)
Anämie	74 (36,8)	135 (68,5)
Neutropenie	25 (12,4)	95 (48,2)
Thrombozytopenie	11 (5,5)	96 (48,7)
Leukopenie	8 (4,0)	21 (10,7)
Febrile Neutropenie	1 (0,5)	10 (5,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	163 (81,1)	51 (25,9)
Pruritus	79 (39,3)	16 (8,1)
Makulopapulöser Ausschlag	71 (35,3)	6 (3,0)
Alopezie	61 (30,3)	12 (6,1)
Trockene Haut	38 (18,9)	2 (1,0)
Makulöser Ausschlag	17 (8,5)	4 (2,0)
Ekzem	18 (9,0)	2 (1,0)
Papulöser Ausschlag	13 (6,5)	2 (1,0)
Dermatitis	11 (5,5)	1 (0,5)

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

Studie (Datenschnitt)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab	Carboplatin + Gemcitabin
	N = 201	N = 197
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	126 (62,7)	86 (43,7)
Appetit vermindert	74 (36,8)	53 (26,9)
Hyponatriämie	29 (14,4)	11 (5,6)
Hyperglykämie	29 (14,4)	5 (2,5)
Hyperphosphatämie	23 (11,4)	10 (5,1)
Hypokaliämie	22 (10,9)	9 (4,6)
Hyperkaliämie	9 (4,5)	14 (7,1)
Hypokalzämie	10 (5,0)	11 (5,6)
Hypoalbuminämie	12 (6,0)	6 (3,0)
Hypomagnesämie	11 (5,5)	7 (3,6)
Dehydrierung	12 (6,0)	4 (2,0)
Untersuchungen	116 (57,7)	87 (44,2)
Gewichtsverlust	76 (37,8)	15 (7,6)
Kreatinin im Blut erhöht	30 (14,9)	23 (11,7)
Alaninamino-transferase erhöht	30 (14,9)	20 (10,2)
Aspartatamino-transferase erhöht	25 (12,4)	17 (8,6)
Thrombozytenzahl erniedrigt	4 (2,0)	34 (17,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (4,5)	24 (12,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	14 (7,0)	8 (4,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (2,0)	11 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	127 (63,2)	75 (38,1)
Harnwegsinfektion	51 (25,4)	39 (19,8)
COVID-19	22 (10,9)	9 (4,6)
Pneumonie	18 (9,0)	3 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	145 (72,1)	48 (24,4)
Periphere sensorische Neuropathie	106 (52,7)	10 (5,1)
Dysgeusie	46 (22,9)	9 (4,6)
Schwindelgefühl	13 (6,5)	17 (8,6)
Kopfschmerzen	14 (7,0)	10 (5,1)
Parästhesie	12 (6,0)	2 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	89 (44,3)	61 (31,0)
Dyspnoe	30 (14,9)	27 (13,7)
Husten	31 (15,4)	10 (5,1)
Pneumonitis	13 (6,5)	0 (0,0)

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

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	83 (41,3)
Arthralgie	27 (13,4)	10 (5,1)
Rückenschmerzen	17 (8,5)	13 (6,6)
Schmerz in den Extremitäten	12 (6,0)	9 (4,6)
Muskelschwäche	16 (8,0)	3 (1,5)
Myalgie	10 (5,0)	4 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	72 (35,8)	49 (24,9)
Hämaturie	28 (13,9)	19 (9,6)
Akute Nierenschädigung	20 (10,0)	8 (4,1)
Augenerkrankungen	66 (32,8)	12 (6,1)
Trockenes Auge	22 (10,9)	2 (1,0)
Katarakt	14 (7,0)	0 (0)
Tränensekretion verstärkt	12 (6,0)	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	34 (16,9)	27 (13,7)
Hypotonie	11 (5,5)	1 (0,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (15,4)	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	39 (19,4)	4 (2,0)
Hypothyreose	26 (12,9)	2 (1,0)
Hyperthyreose	11 (5,5)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	19 (9,5)	13 (6,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (5,5)	7 (3,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU 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: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie (Datenschnitt) SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate SUEs^c	122 (60,7)	86 (43,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (25,4)	34 (17,3)
Harnwegsinfektion	13 (6,5)	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	22 (10,9)	11 (5,6)
Akute Nierenschädigung	16 (8,0)	4 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (7,0)	18 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (8,0)	11 (5,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (7,0)	5 (2,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (5,5)	1 (0,5)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU übernommen</p> <p>c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	163 (81,1)	166 (84,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	47 (23,4)	135 (68,5)
Anämie	29 (14,4)	80 (40,6)
Neutropenie	17 (8,5)	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	54 (26,9)	36 (18,3)
Harnwegsinfektion	15 (7,5)	16 (8,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	47 (23,4)	21 (10,7)
Hyponatriämie	15 (7,5)	7 (3,6)
Hyperglykämie	12 (6,0)	1 (0,5)
Untersuchungen	30 (14,9)	36 (18,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (3,5)	19 (9,6)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0)	17 (8,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (12,4)	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	41 (20,4)	2 (1,0)
Makulopapulöser Ausschlag	20 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (13,9)	15 (7,6)
Akute Nierenschädigung	16 (8,0)	4 (2,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (8,5)	16 (8,1)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (10,4)	4 (2,0)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (6,0)	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 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU 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: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab	Carboplatin + Gemcitabin
	N = 201	N = 197
EV-302 / KN-A39 (2. Datenschnitt 08.08.2024)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	102 (50,7)	35 (17,8)
Erkrankungen des Nervensystems	39 (19,4)	1 (0,5)
Periphere sensorische Neuropathie	30 (14,9)	0 (0)
Parästhesie	2 (1,0)	0 (0)
Periphere sensomotorische Neuropathie	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	14 (7,0)	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	10 (5,0)	2 (1,0)
Pneumonitis	5 (2,5)	0 (0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (1,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (5,0)	3 (1,5)
Asthenie	3 (1,5)	0 (0)
Fatigue	2 (1,0)	1 (0,5)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	0 (0)	2 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (5,0)	0 (0)
Akute Glomerulonephritis	5 (2,5)	0 (0)
Nierenversagen	2 (1,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (3,0)	3 (1,5)
Sepsis	2 (1,0)	1 (0,5)
Herzkrankungen	4 (2,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (3,0)	0 (0)
Diarrhö	3 (1,5)	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 Knochenkrankungen	3 (1,5)	0 (0)

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Carboplatin + Gemcitabin (Teilpopulation: Cisplatin ungeeignet) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab N = 201	Carboplatin + Gemcitabin N = 197
Arthralgie	2 (1,0)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Unterlagen des pU übernommen</p> <p>c. Die Begriffe Krankheitsprogression, Progression einer Erkrankung und Progression einer malignen Erkrankung sowie ähnliche Begriffe wurden bei der Auswertung von UEs nicht berücksichtigt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		